

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN HİDROJEL ESASLI KONTAKT
LENS MALZEMESİ GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra KAŞAĞICI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

HAZİRAN 2023

**T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN HİDROJEL ESASLI KONTAKT
LENS MALZEMESİ GELİŞTİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Büşra KAŞAĞICI

Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR

HAZİRAN 2023

Büşra KAŞAĞICI tarafından hazırlanan “Kendini İyileştirebilen Hidrojel Esaslı Kontakt Lens Malzemesi Geliştirilmesi” adlı tez çalışması 23.06.2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı’nda Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Jürisi

Jüri Başkanı : **Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR (Danışman)**
Sakarya Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Soner ÇAKAR**
Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi

Jüri Üyesi : **Doç. Dr. Serbülent TÜRK**
Sakarya Üniversitesi



ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Sakarya Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğine ve Yükseköğretim Kurumları Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği Yönergesine uygun olarak hazırlamış olduğum “Kendini İyileştirebilen Hidrojel Esaslı Kontakt Lens Malzemesi Geliştirilmesi” başlıklı tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın tüm aşamalarında yukarıda belirtilen yönetmelik ve yönergeye uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, bu tezi başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve 20.04.2016 tarihli Resmi Gazete’de yayımlanan Lisansüstü Eğitim ve Öğretim Yönetmeliğinin 9/2 ve 22/2 maddeleri gereğince Sakarya Üniversitesi’nin abonesi olduğu intihal yazılım programı kullanılarak Enstitü tarafından belirlenmiş ölçütlere uygun rapor alındığını, çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun ortaya çıkması halinde doğabilecek her türlü hukuki sorumluluğu kabul ettiğimi beyan ederim.

(23/06/2023).

Büşra KAŞAĞICI





Eşime



TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli danışman hocam Prof. Dr. Mahmut ÖZACAR'a teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmam süresince yönlendirme ve bilgilendirmelerinden yararlandığım değerli hocam Doç. Dr. Serbülent TÜRK'e teşekkür ederim.

Antibakteriyel testlerin yapılması aşamasında tecrübelerinden faydalandığım ve testlerin yapılmasında desteklerini esirgemeyen Arş. Gör. Burak ÜNLÜ'ye ve Biyolog İsa ŞEN'e teşekkür ederim.

Üç boyutlu yazıcı ile lens kalıbı tasarımı konusunda yardımcı olan bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım Dr. Öğr. Üyesi Osman İYİBİLGİN'e teşekkür ederim.

Ayrıca bu çalışmayı destekleyen Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinatörlüğü'ne (Proje No: 2023-19-43-37) teşekkür ederim.

Büşra KAŞAĞICI



İÇİNDEKİLER

Sayfa

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ	v
TEŞEKKÜR	ix
İÇİNDEKİLER	xi
KISALTMALAR	xiii
ŞİMGELER	xv
TABLO LİSTESİ	xvii
ŞEKİL LİSTESİ	xix
ÖZET	xxi
SUMMARY	xxiii
1. GİRİŞ	1
1.1. Gözün Yapısı	1
1.2. Kontakt Lensler	2
1.2.1. Kontakt lens malzemeleri	3
1.2.2. Kontakt lens tipleri	4
1.3. Hidrojeller	5
1.3.1. Hidrojellerin sınıflandırılması	6
1.3.2. Hidrojel hazırlama yöntemleri	8
1.3.3. Hidrojellerin kullanım alanları	9
1.4. İlaç Salım Sistemleri	10
1.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemelerin Özellikleri	12
1.5.1. Polivinil alkol	12
1.5.2. Dimetil sülfoksit	13
1.5.3. Gliserol	14
1.5.4. Borik asit	14
1.5.5. Triton X-100	15
1.5.6. Tobramisin	15
2. MATERYAL VE YÖNTEM	17
2.1. Materyal	17
2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler	17
2.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler	17
2.2. Yöntem	18
2.2.1. Hidrojellerin hazırlanması	18
2.2.2. Antibakteriyel test	23
2.2.3. Şişme testi	24
2.2.4. Su tutma testi	24
2.2.5. Kendi kendini iyileştirme özelliği	24
2.2.6. Oksijen geçirgenliği testi	25
2.2.7. İlaç salım testi	25
2.2.8. Temas açısı ve ıslanabilirlik	27

2.2.9. FTIR analizi.....	28
2.2.10. SEM analizi.	28
3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA	29
3.1. Antibakteriyel Test Sonuçları.....	29
3.2. Şişme Testi Sonuçları	31
3.3. Su Tutma Testi Sonuçları	33
3.4. Kendi Kendini İyileştirme Özelliği Sonuçları	34
3.5. Oksijen Geçirgenliği Testi Sonuçları	37
3.6. İlaç Salım Testi Sonuçları	38
3.7. Temas Açısı Ve Islanabilirlik Testi Sonuçları.....	40
3.8. FTIR Analizi Sonuçları	42
3.9. SEM Analizi Sonuçları.....	44
4. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	49
KAYNAKLAR.....	51
ÖZGEÇMİŞ.....	61



KISALTMALAR

cm	: Santimetre
D	: Difüzyon katsayısı
Dk	: Oksijen geçirgenliği
FTIR	: Fourier dönüşümlü kızılötesi spektroskopisi
HCl	: Hidroklorik asit
k	: Oksijen bölünme katsayısı
M	: Molar
m	: Metre
mL	: Mililitre
mN	: Milinewton
Na₂HPO₄	
.2H₂O	: Di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat
NaH₂PO₄	: Sodyum di-hidrojen fosfat
nm	: Nanometre
<i>P. aeruginosa</i>	: <i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PBS	: Fosfat tampon çözeltisi
<i>S. aureus</i>	: <i>Staphylococcus aureus</i>
SEM	: Taramalı elektron mikroskobu
vd.	: Ve diğerleri
UV-Vis	: Ultraviyole-görünür
µL	: Mikrolitre
µm	: Mikrometre



SİMGELER

% : Yüzde
°C : Derece santigrat





TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 2.1. Hidrojellerin hazırlanması için kullanılan kimyasal malzemeler ve ağırlık-hacimce yüzdeleri.....	18
Tablo 3.1. Seçilen hidrojel örneklerinin farklı zamanlara göre oksijen geçirgenlik değerleri.....	37
Tablo 3.2. Yüzey gerilim γ_{tot} ve γ_d değerleri.	42





ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa

Şekil 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması.	7
Şekil 2.1. Kimyasal malzemelerin hassas terazide tartılması.	19
Şekil 2.2. Örneklerin petri kaplarında dinlenmeye bırakılması.	21
Şekil 2.3. Lens kalıplarındaki örnekler.	22
Şekil 2.4. Hidrojel kontakt lens malzemesi örneği ve lens kalıbı.	22
Şekil 2.5. Hidrojel kontakt lens malzemesi örneği.	23
Şekil 2.6. PBS çözeltisinin hazırlanması.	26
Şekil 2.7. İlaç salımı için elde edilen kalibrasyon eğrisi.	27
Şekil 3.1. L1, L2, L3, L4 ve L5 örneklerinin <i>S. aureus</i> ve <i>P. aeruginosa</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	29
Şekil 3.2. L6, L7, L8, L9 ve L10 örneklerinin <i>S. aureus</i> ve <i>P. aeruginosa</i> bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.	30
Şekil 3.3. Hidrojel örneklerine şişme testi yapılması.	31
Şekil 3.4. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin distile su içerisindeki şişme grafiği. ...	32
Şekil 3.5. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin suni gözyaşı sıvısı içerisindeki şişme grafiği.	32
Şekil 3.6. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin su tutma kapasitesi.	34
Şekil 3.7. Seçilen hidrojel örneklerine çiziklerin atılması.	35
Şekil 3.8. Seçilen hidrojel örneklerindeki çizik testi sonucunda çiziklerin durumları.	36
Şekil 3.9. İlaç salımı için eppendorf tüplerine PBS çözeltisinin eklenmesi.	38
Şekil 3.10. UV-VIS spektrofotometre cihazı.	39
Şekil 3.11. L2, L3 ve L4 örneklerinin ilaç salım grafikleri.	39
Şekil 3.12. Temas açısı ölçüm cihazı.	41
Şekil 3.13. Temas açısı ölçüm sonuçları.	41
Şekil 3.14. FTIR sonuçları.	43
Şekil 3.15. Liyofilizatör cihazı.	45
Şekil 3.16. Liyofilize edilmiş hidrojel örnekleri.	45
Şekil 3.17. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin 100 µm ve 50 µm SEM görüntüleri.	46
Şekil 3.18. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin 30 µm ve 10 µm SEM görüntüleri. ..	47



KENDİNİ İYİLEŞTİREBİLEN HİDROJEL ESASLI KONTAKT LENS MALZEMESİ GELİŞTİRİLMESİ

ÖZET

Görme bozukluklarının en yaygın sebeplerinden birisi kırma kusurlarıdır ve bu rahatsızlık küresel bir halk sağlığı sorunu olarak kabul edilmektedir. Bu kusurları düzeltmek için genellikle gözlük veya günümüzde kullanımı yaygınlaşan kontakt lensler kullanılmaktadır. Kontakt lenslerin gözlükle kıyaslandığında daha doğal bir görüş izlenimi verdiği ve kırma kusurlarını düzeltmeye yönelik olarak tasarlanan optik tıbbi cihazlar olduğu söylenebilir. Kontakt lenslerin kullanıcı rahatını korurken iyi dayanıklılık ve kullanım süresi gibi gelişmiş işlevlere sahip olması beklenir. Bu özellikleri sağlamak amacıyla çeşitli malzeme türleri geliştirilmiştir ve hala bu konu üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Zayıf görmeye neden olması, göze rahatsızlık vermesi gibi sebeplerle insanlar kontakt lens kullanmayı bırakmaktadır. Bunun dışında insan vücudunda sıkça göz hastalıkları meydana gelmekte ve bu hastalıklar çoğunlukla ilaçlar vasıtasıyla tedavi edilmektedir. Ancak ilaçlar tedavi edici kullanımlarda, vücut üzerinde bazı yan etkiler gösterebilmekte ve yoğunlukları çok fazla olduğunda normal dokulara zarar verebilmektedir. Ayrıca göz damlası, toz ve merhem içeren ilaçların geleneksel uygulamalarının, düşük geçirgenlik, kısa kalma süresi, düşük biyoyararlanım gibi sınırlamaları olduğu görülmektedir. Oftalmik yolla ilaç dağıtımında ilacı gözde daha uzun süre tutmanın ve biyoyararlanımın artırılmasının sağlanması ilaç salımlı kontakt lens kullanılmasıyla gerçekleştirilebilmektedir. Polivinil alkolden üretilen hidrojeller korneadaki ilaç dağıtım uygulamaları için sıkça tercih edilmektedir ve su tutma kapasitesi de oldukça iyidir.

Yapılan çalışmada polivinil alkol bazlı hidrojel kontakt lens malzemeleri geliştirilmiştir. Polivinil alkol, dimetil sülfoksit ve gliserol ilave edilerek kontakt lens malzemesi olarak kullanılmak üzere hidrojel malzemeler geliştirilmiştir. Daha sonra katkı malzemesi kullanılarak bu malzemelerin hidrojeller üzerindeki etkisi araştırılmıştır. Oluşturulan hidrojel malzemelerin kontakt lens olarak kullanılabilirliğini incelemek amacıyla kendini iyileştirme özellikleri, antibakteriyel aktiviteleri, şişme özellikleri, su tutma özellikleri, oksijen geçirgenlikleri, ilaç salım özellikleri, temas açısı özellikleri, FTIR ve SEM analizleri yapılmıştır. Yapılan testler sonucunda katkı malzemesi kullanılarak üretilen hidrojellerin, hidrojel yapısını bozmadığı ve özellikle katkı malzemesi kullanılarak üretilen hidrojel malzemenin katkı maddesi olmadan üretilen hidrojel malzemedan daha üstün özelliklere sahip olduğu düşünülmektedir. Borik asit ve ilaç ilave edilen hidrojel kontakt lens malzemesinin, kontakt lens kullanımı açısından kapsamlı araştırmalar için potansiyel göstereceği düşünülmektedir.



DEVELOPMENT OF SELF-HEALING HYDROGEL BASED CONTACT LENS MATERIAL

SUMMARY

One of the most common causes of visual impairment is refractive error, and this disorder is recognized as a global public health problem. To correct these defects, glasses or contact lenses, which are widely used today, are generally used. It can be said that contact lenses give the impression of a more natural vision compared to glasses and are optical medical devices designed to correct refractive errors. Contact lenses are expected to have advanced functions such as good durability and wear time while maintaining wearer comfort. Various material types have been developed to provide these properties and studies are still ongoing on this subject. In some cases, people stop using contact lenses for reasons such as poor vision and eye discomfort. The materials chosen for contact lenses are very important in terms of being a solution to these problems.

One of the preferred materials in soft contact lens design is hydrogels. Hydrogels have the ability to absorb and swell very high volumes of water, yet remain fit for design because they remain intact. Apart from high water absorption and water holding capacity, hydrogels have a porous structure. It may also resemble living tissues and be easily adapted. When all the properties of hydrogels are examined, it is seen that they have unique properties. Thanks to these unique properties, hydrogels are crucial for biomedical applications, including drug delivery systems.

Apart from this, eye diseases occur frequently in the human body and these diseases are mostly treated with drugs. However, in therapeutic use, drugs can show some side effects on the body and can damage normal tissues when their concentration is too high. In addition, conventional applications of drugs containing eye drops, powders and ointments seem to have limitations such as low permeability, short residence time, and low bioavailability. In ophthalmic drug delivery, keeping the drug in the eye for a longer time and increasing the bioavailability can be achieved by using drug-releasing contact lenses.

Polyvinyl alcohol hydrogels, which have been the subject of frequent research in recent years, are considered to be the most useful hydrogel in terms of biomedical materials when examined comprehensively. Hydrogels produced from polyvinyl alcohol are frequently preferred for drug delivery applications in the cornea and have a very good water holding capacity. Polyvinyl alcohol is generally crosslinked using a physical method of repeated freeze-thaw cycles to form stable hydrogels with high swelling capacity.

In the study, it was aimed to develop contact lens material created using polyvinyl alcohol. Hydrogel materials have been developed to be used as contact lens materials by adding polyvinyl alcohol, dimethyl sulfoxide and glycerol. Then, the effect of these materials on hydrogels was investigated by using additives. Boric acid and triton X-100 were preferred to examine its contribution. In addition, the properties of hydrogels were investigated by adding drugs.

Especially in recent years, there has been a rapid development in boric acid chemistry. Boric acid is a weak acid and is inorganic. Boric acid is very water soluble, commercially available, recyclable, lightweight and environmentally friendly. These properties of boric acid attract attention and become the reason for preference in many areas. Since boric acid does not cause any toxic effects when used in low concentrations, it is considered both easy and safe to use.

Materials that immediately give hydrophobic properties when dissolved in a liquid, have a certain surface activity, and change the surface energy of the solvents they dissolve in a high amount even at low densities are generally defined as surface active materials. Triton X-100 is also one of the surfactants.

In the study, it is aimed that the boric acid additive contributes to the antibacterial activity without impairing the hydrogel properties and the properties related to drug release, while triton X-100 material is aimed to reduce the contact angle.

Hydrogel materials were developed without additives and using additives, and in order to examine the usability of hydrogel materials as contact lenses, their self-healing properties, antibacterial activities, swelling properties, water retention properties, oxygen permeability, drug release properties, contact angle properties, fourier transform infrared spectroscopy and scanning electron microscopy analyzes were made.

In addition, in order to see the similarity and appearance of the hydrogel contact lens material samples prepared in the study, using a three-dimensional printer, contact lens molds were produced to pour the hydrogel samples into it and form the contact lens shape. The prepared hydrogel samples were poured into these prepared molds while they were in liquid form, and materials in the form of contact lenses were produced using the freeze-thaw method.

The scratch test was used to test its self-healing properties, and the hydrogel samples cut at certain proportions were left to wait at specified time intervals by making scratches from one end to the other, and then the samples were placed in the freezer. The closure conditions of the scratches were examined under an optical microscope and the self-healing properties of the hydrogels were interpreted.

Staphylococcus aureus and *pseudomonas aeruginosa* bacteria were selected for antibacterial testing of hydrogels whose usability as contact lens material will be examined. Hydrogel samples with and without additives were kept in agar-coated petri dishes and their antibacterial activities were interpreted.

Hydrogel samples were cut at certain ratios in terms of swelling properties and water retention properties and their initial weights were measured using precision balances. Then, for the swelling test, the hydrogel samples were kept in distilled water and artificial tear fluid and their weights were measured again at certain hour intervals. For their water holding properties, the hydrogels were kept at ambient temperature and interpreted by measuring their weight at certain time intervals.

Low oxygen permeability in contact lenses can cause significant side effects. Oxygen cannot reach the human eye sufficiently through the vascular system. For this reason, oxygen reaches the human eye through contact with air. Appropriate contact lens wear is required to ensure the exchange of oxygen and carbon dioxide. Soft contact lenses with low oxygen permeability may also cause loss of corneal transparency and block the flow of oxygen to the cornea. The swelling test results were used for the oxygen permeability test, and the oxygen permeability of the contact lens material produced accordingly was compared with the literature and interpreted.

In order to examine the drug release properties, samples with drug additives were selected for contact lens materials. In order to perform drug release tests, a calibration curve was created and the drug release measurements of the hydrogel samples, which were kept in the prepared phosphate buffer solution, were taken using ultraviolet-visible spectrophotometer.

Other characterization tests were performed and interpreted using instruments used in the laboratory.

As a result of the tests, it was observed that the hydrogels produced using additives did not degrade the hydrogel structure. However, it has been observed that the hydrogel material produced with the additive of triton X-100 will not be suitable for use as a contact lens material because it slightly impairs the transparency of the material. In hydrogel contact lens materials produced with boric acid additive, it is thought that the amount of boric acid added is important and the antibacterial effect of the hydrogel materials does not change much as the amount of boric acid increases, but when the other properties are compared, the hydrogel samples with a lower percentage of boric acid have superior properties. It was observed that the use of drugs did not disrupt the structure of the hydrogel contact lens material. It is thought that especially hydrogel contact lens material, which contains both drug additives and 1% boric acid additive, will have superior properties compared to other samples and will show potential in terms of use as contact lenses by conducting extensive research and in vivo studies.



1. GİRİŞ

1.1. Gözün Yapısı

İnsanların dış çevrelerini kavrayabilmesi için en önemli organlardan birisi gözdür. Beyinde depo edilen hafıza ve bilgi çoğunlukla gözler vasıtasıyla algılanmaktadır (L. Liu vd., 2022). İnsan vücudunda beyinden sonra ikinci en önemli yapı göz küresidir. Bunun sebebi çevreden gelen bilgilerin yaklaşık olarak yüzde seksen beşinin insan vücudunda algılanması, dönüştürölüp iletilmesi ve anlaşılmasından göz küresinin sorumlu olmasıdır. Göz küresi bu yönüyle ele alındığında bütün görsel sistemin hem evrimsel hem de karmaşık bir şekilde insan vücudundaki diğer yapılarla bağlantılı bir yapı olduğu düşünölmektedir (Lazar & Baritz, 2020).

Göz, on milyona yakın rengi seçebilme yeteneğine sahiptir ve bir tek fotonu algılayabilmektedir. İnsan gözleri diğer memeli gözlerine benzer şekilde, retinada bulunan, ışık sinyali alımına izin vermekte ve gözbebeğı boyutunu ayarlayabilmektedir. Ayrıca melatonin hormonunun varlığını baskılamaktadır. Bunları görüntü oluşturmayan ışığa hassas ganglion hücrelerine sahip olması sayesinde gerçekleştirebilmektedir (Juliana vd., 2019).

İnsan gözü ön ve arka odacıklardan oluşmaktadır. Ön odacık kornea, göz bebeğı, gözyaşı filmi, lens ve siliyer cisimden meydana gelmektedir. Arka odacıkta ise retina, sklerai koroid, konjonktiva vitreus hümör ve optik sinir bulunmaktadır (Capaccio vd., 2019). Kornea, gözün en ön kısmı olup iris ve göz bebeğinin önünde bulunmaktadır. Vücutta en fazla uyarılan dokudur (Willoughby vd., 2010). Retina, gözün iç yüzeyini kaplamaktadır. Ayrıca retina vitreus boşluğunu çevreleyen bir dokudur (Willoughby vd., 2010). İris, retinaya gelen ışık miktarını ayarlamaktan sorumludur. İris bu işlemi göz bebeğini daraltarak ve genişleterek gerçekleştirmektedir. Göz bebeğinin arka kısmında bulunan yumuşak bir zar olan kristal lensin görevi, görüntüyü retinaya getirmek ve odaklamaktır. Retina ise görsel uyaranları ya da kristal lensten gelen görüntüyü elektrik sinyallerine çevirmekle ve bu elektrik sinyallerini optik sinir vasıtasıyla beyinde bulunan oksipital lobdaki görsel kortekse iletmekle görevlidir (Singh & Singh, 2012).

Retina ve sklera arasında bulunan vücutta en fazla kanlanan dokularından biri olan koroid, fotoreseptörlerin de bulunduğu dış retina odacıklarının besin ve oksijen ihtiyacının karşılanmasını sağlamaktadır. Ayrıca koroid, retinanın yerinin sağlanmasında, ışık soğurmasında ve termoregülasyonda da rol oynamaktadır (Sümer, 2022). Vitreus, boşlukları öncelikle hyaluronik asit olmak üzere glikozaminoglikanlarla dolu, kollajen liflerinden oluşan şeffaf, jöleye benzeyen bir yapı göstermektedir (Varela-Fernández vd., 2020).

Oküler yüzeyde, gözyaşı filmi üç tabakadan oluşmaktadır. Alt tabaka, oküler enfeksiyonlara karşı korunmaya yarayan koruyucu maddelerden oluşmaktadır. Onun bir üstünde bulunan tabaka, sulu tabakanın dağılmasını ve dayanıklılığını desteklemeye yarayan bir mukus tabakasından oluşmaktadır. Son olarak, en üstte bulunan tabaka gerçekte meibom bezleri tarafından salgılanan, göz yaşı filmi sağlamlaştıran ve göz yaşı buharlaşma oranını azaltan lipitlerden meydana gelmektedir. Bu tabakalardan oluşan yapı, kontakt lenslerin takılmasıyla önemli biçimde değiştirilebilmektedir (Capaccio vd., 2019).

1.2. Kontakt Lensler

Görme bozukluklarının en yaygın ikinci sebebi kırma kusurlarıdır ve bu rahatsızlık küresel bir halk sağlığı problemi olarak kabul edilmektedir (Barišić Kutija vd., 2022).

Kontakt lensler, genel olarak gözlüğe kıyasla daha doğal bir görüş izlenimi sağlamaktadır ve kırma kusurlarını düzeltmeye yönelik optik tıbbi cihazlar olarak tanımlanabilmektedir (Talış, 2021). Kontakt lensler, kırma kusurlarını düzeltmek için ve gözle ilgili hastalıkları tedavi etmek için kullanılan ve her yerde bulunan tıbbi cihazlar olarak tanımlanabilmektedir. Kontakt lensler, epitelyumu göz kapağının kapanmasından dolayı yaralanmalardan veya diğer faktörlerden korumak için bir bandaj merceği görevi görebilmektedirler. Ayrıca kontakt lensler, ilaçlarda ilaç miktarının sistemik dolaşıma geçen oranını iyileştirmek için ilaç dağıtım sistemi olarak kullanılabilen ya da yara iyileşmesini kolaylaştırmak için kullanılabilirler (Zhao vd., 2021).

Dünya çapında kontakt lens kullanan iki yüz milyondan fazla insan vardır ve çok fazla sayıda insanın kullanımıyla birlikte lensler hem en başarılı hem de en güvenli

biyomalzemelerden birisi olarak tanımlanabilmektedirler. Bir lensin ticari olarak piyasada kullanılabilir olması için karşılanması gereken bazı özellikleri bulunmaktadır. Bunlara örnek olarak oksijen geçirgenliği, su içeriği, ıslanabilirlik, optik geçirgenlik ve elastik modül özellikleri verilebilmektedir (Wuchte vd., 2022). Ayrıca kontakt lenslerin rahatlığında ve gözün görsel olarak kalitesinde göz yaşı filmi önemli bir yere sahiptir. Kontakt lens göze takıldığında göz yaşı filmini lens öncesi ve lens sonrası katmanlara ayırarak göz yaşı filminin daha az kararlı olmasına sebep olabilmektedir (García-Marqués vd., 2022).

Modern dünyada astigmat ve miyop gibi göz hastalıklarına sahip olan insanların sayısındaki artış, kontakt lenslere olan talep artışının da bir sebebidir. Bunun dışında kontakt lensler film ve moda endüstrisinde kozmetik amaçlı olarak kullanılmaktadırlar. Kontakt lenslerin iyi dayanıklılık ve kullanım süresi ile birlikte kullanıcının rahatını da koruması gerekmektedir. Bu özelliklere sahip olabilecek kontakt lensler geliştirebilmek için çeşitli malzeme türleri kullanılmaktadır (Saptaji vd., 2021). Kontakt lenslerin kullanım amaçları görme kusurlarının düzeltilmesi ve terapötik uygulamalardan, kozmetik amaçlı uygulamalara kadar geniş bir alana sahiptir. Bu uygulamalar esnasında kullanıcı taleplerinden bazıları şunlardır: kullanım süresi, rahatlık, dayanıklılık, kullanım kolaylığı, görme kararlılığı, malzeme maliyetleri, üretim pratikliği ve kontakt lenslerin güvenilirliği (Musgrave & Fang, 2019).

1.2.1. Kontakt lens malzemeleri

Kontakt lens malzemeleri ve dizaynı, alışılmış ve yeni kontakt lens kullanıcıları için görme düzeltme doğruluğunu artırmak, rahatlık ve kullanım kolaylığını arttırmak için sürekli olarak geliştirilmektedir (Miller vd., 2021).

Kullanıcının rahatını korurken iyi dayanıklılık ve kullanım süresi gibi gelişmiş işlevlere sahip kontakt lensler oluşturmak için çeşitli malzeme türleri geliştirilmiştir ve geliştirilmektedir (Saptaji vd., 2021). Yıllar boyunca yeni kontakt lens materyalleri ve dizaynları piyasaya sürülmüş olsa da göze rahatsızlık vermesi ve zayıf görme, insanların lens kullanmayı bırakmasının en önemli sebeplerinden olmaktadır. Silikon

hidrojel lens malzemesinin üretilmesiyle lens teknolojisinde bir gelişme olmuştur (Gustafson vd., 2022).

Tarihsel olarak incelendiğinde, yumuşak kontakt lens pazarına iki ana ürün hakim olmuştur. Bu malzemeler, organik hidrojeller ve silikon içeren hidrojellerdir (Driest vd., 2020). Bununla birlikte silikon hidrojel kontakt lensler, silikonun hidrofobik doğası sebebiyle düşük su içeriğine sahiptir. Su içeriği, yumuşak kontakt lensler üretmek için kullanılan önemli bir özelliktir. Su içeriği daha yüksek olan lensler daha faydalı olmaktadır. Bunun sebebi su içeriği yüksek olan lensler göze takıldığında kaşınan, tahriş olmuş ve kırmızı gözler gibi kuru göz semptomlarını önleyebilir olmasıdır (Bae vd., 2022).

Polivinil alkolden üretilen hidrojeller, korneadaki ilaç dağıtım uygulamaları için kontakt lens materyali olarak sıkça kullanılmaktadır. Polivinil alkolden elde edilen hidrojellerin suyu tutma kapasitesi oldukça iyidir ve düşük hidrofobikliğe sahip olması sebebiyle kornea hücrelerinin yüzeyine yapışamaz. Ayrıca polivinil alkolden elde edilen hidrojellerin şeffaflığı oldukça yüksektir. Bunun dışında polivinil alkol hidrojeni yüksek oksijen geçirgenliğine, kabul edilebilir mekanik özelliklere ve düşük protein katlanmasına sahiptir (Akbari vd., 2021).

1.2.2. Kontakt lens tipleri

Genel olarak kontakt lensler yumuşak ve sert kontakt lensler olmak üzere iki sınıfa ayrılabilirler. Bunlardan sert kontakt lensler düşük oksijen geçirgenlik özelliği göstermektedirler. Sert kontakt lenslerin düşük oksijen geçirgenlik özelliğine sahip olması çeşitli ödemler ve korneal hipoksi gibi klinik olaylara sebep olabilmektedir ve bu klinik olaylar genellikle istenmez. Oksijen geçirgenliği özelliğinin yüksek olmasının istenmesi yeni malzeme arayışlarına yol açmakla birlikte yumuşak kontakt lenslerin de geliştirilmesinde büyük rol oynamıştır (Ulu vd., 2018).

Yumuşak kontakt lenslerin sert lenslere göre tercih sıklığının artmasının en önemli sebeplerinden bir tanesi özellikle acemi kullanıcılara göz üzerinde daha fazla rahatlık oluşturmalarıdır. Materyalin yumuşak olması sayesinde, mercek oküler şekle uyum sağlar bu da göz kapaklarıyla olan etkileşimin en aza indirilmesine yardımcı olmaktadır (E. Kim vd., 2018).

Yumuşak kontakt lensler günümüz modern dünyasında milyonlarca kişi tarafından göz renginin değişmesi amacıyla, görme bozukluklarının düzeltilmesi için veya kornea hastalıklarının tedavisinde kullanılan tıbbi cihazlardır. Bunun dışında yumuşak kontakt lensler kullanıcılara özgüven, özgürlük ve estetik görünüş sağlamaktadır. Rahat ve çok yönlü kullanım gibi avantajlara sahip olan yumuşak kontakt lensler gün geçtikçe daha da popüler hale gelmektedir (Ulu vd., 2018). Korneaların optik olarak düzeltilmesi için klinik uygulamalarda son yıllarda yeni kontakt lens tasarımları ve yeni kontakt lens malzemeleri mevcuttur (Ozcan & Ozcan, 2023).

Kontakt lensler için oldukça kapsamlı gereksinimler vardır ve piyasada bu gereksinimleri sağlayacak çok sayıda mevcut kontakt lens bulunmaktadır. Kontakt lens tiplerine örnek olarak; günlük tek kullanımlık lensler, haftalık ya da aylık lensler, özel olarak tasarlanan lensler ve hatta gece boyunca takılabilen lensler verilebilmektedir (Musgrave & Fang, 2019).

Yumuşak kontakt lenslerin üretimi araştırıldığında genel olarak kullanılan üç ana yöntem bulunmaktadır. Bu yöntemler; döndürmeli döküm, torna kesme ve dökme kalıplama yöntemidir. Bu yöntemler, kontakt lenslerin yüzey pürüzlülüklerinin farklı değerlerde olmasına sebep olmuştur. Genel olarak, yumuşak kontakt lenslerin üretimi için bir döküm kalıplama yöntemi kullanılmaktadır. Dökme kalıplı lenslerde, yüzey pürüzlülüğünde azalma olduğu görülmüştür (Megat Abd Mana vd., 2023).

1.3. Hidrojeller

Hidrojeller bir çeşit polimerik biyomateryal olarak tanımlanmaktadır. Hidrojeller, yüksek derecede su emme yeteneğine sahiptir ve genellikle farklı biyolojik ortamlarda yüksek derecede biyoyumluluk göstermektedir. Ayrıca hücre dışı matris ve yumuşak dokulara benzeyen doku ve mekanik özelliklere sahip olacak şekilde üretilmektedirler (Duceac & Coseri, 2022). Hidrojeller, çok yüksek hacimlerde suyu emerek şişme yeteneğine sahiptir ancak buna rağmen parçalanmadan kalarak yapılmış olan tasarımlarına bağlı kalmaktadırlar. Yüksek su tutabilme yeteneğinin dışında hidrojeller, gözeneklilik, hassas yapı, uyarlanabilirlik ve canlı dokulara benzerlik göstermesi gibi pek çok farklı özelliğe sahiptir. Hidrojelleri bu ve bunun gibi benzersiz özellikleri ile ilaç salım sistemleri de dahil olmak üzere biyomedikal

uygulamalar için önemli bir hale getirmektedir (Rajaram vd., 2022). Hidrojeller ve polimerik kompozitler, biyomedikal, mühendislik, gıda ve kozmetik gibi sektörlerde hem doğal olarak hem de sentetik olarak bulunabilmeleri, çok kolay hazırlanabilir olmaları, iyi mekanik özelliklere sahip olmaları ve kimyasal açıdan dayanıklı olmaları sebebiyle endüstriyel alanda da pek çok uygulama alanına sahiptir (Rehman & Shah, 2022).

Hidrojeller, biyouyumlu yapıda olması, sterilize edilebilir olması, uygun işlevsellikte olması gibi belirli özellikleri sayesinde özellikle tıp alanındaki uygulamalarda kullanmak için iyi adaylar haline gelmiştir (S. A. Khan vd., 2022). Bu ve bunun gibi pek çok özelliğe ek olarak hidrojeller, yumuşak dokuya benzer özellikleri yeniden bir araya getirmek için çeşitli fonksiyonel yapıda da tasarlanabilmektedir. Bundan dolayı hidrojeller pek çok alanda umut verici alternatifler haline gelmektedir (X. Zhang vd., 2021).

1.3.1. Hidrojellerin sınıflandırılması

Hidrojeller, Şekil 1.1'de de gösterildiği gibi ilgili polimere, polimerin kaynağına, çapraz bağlama yöntemine, uyaran tepkisine ve iyonik yüklerine bağlı olarak sınıflandırılmaktadır. Hidrojeller oluşturulurken kullanılan polimerler incelendiğinde doğal polimerler, sentetik polimerler veya doğal polimerler ile sentetik polimerlerin birleşimi şeklinde olabilmektedir. Bunun dışında hidrojeller, polimerlerin çapraz bağlanmasıyla hazırlanabilir ve çapraz bağlanma fiziksel çapraz bağlanma, kimyasal çapraz bağlanma veya hem fiziksel hem de kimyasal çapraz bağlanma olabilmektedir. Ayrıca hidrojeller iyon yüküne göre anyonik, katyonik veya nötr hidrojeller olarak da sınıflandırılabilirler (Bashir vd., 2020).



Şekil 1.1. Hidrojellerin sınıflandırılması (Bashir vd., 2020).

Hidrojellerdeki polimerler, bileşimlerine bağlı olarak homopolimerler, kopolimerler, yarı iç içe geçen ağlar veya iç içe geçen ağ hidrojelleri olarak sınıflandırılabilir. Homopolimer hidrojellerin polimer zincirleri bir tür monomerden üretilirken, kopolimer hidrojeller iki veya daha fazla monomerden üretilmektedir (Ho vd., 2022).

Hidrojeller çapraz bağlama yöntemine göre sınıflandırıldığında genellikle ikiye ayrılmaktadır. Bunlar; kalıcı bağlantılara sahip olan kimyasal çapraz bağlı hidrojeller ve polimer zincirinde var olan çeşitli diğer etkileşimlerden kaynaklı doğal olarak üretilen bağlantılara sahip olan fiziksel çapraz bağlı hidrojellerdir (Kaith vd., 2021). Bir başka açıdan hidrojeller uyarana duyarlı hidrojeller ve geleneksel hidrojeller olarak da sınıflandırılabilir. Geleneksel hidrojeller, şişme dengesini ortamdaki pH, sıcaklık gibi herhangi bir değişiklik olmadan değiştiren polimerik zincirler olarak tanımlanabilmekte, akıllı hidrojeller ortamla birlikte şişme dengesini de değiştirebilmektedir (Balamurugan vd., 2020). Diğer bir sınıflandırma olan doğal hidrojeller ve sentetik hidrojeller incelendiğinde, doğal hidrojellerin biyolojik olarak parçalanabilir oldukları ve iyi yapışkanlık özelliği gösterdikleri söylenmektedir. Doğal bir kaynak kullanılarak üretilen hidrojellerin biyoyumlulukları da iyidir fakat mekanik özelliklerinin zayıf olması ve düşük stabilite gibi bazı dezavantajlara sahip olduğu söylenmektedir (Kasai vd., 2022).

Sentetik hidrojel­ler ise insan yapımı polimerlerdir ve bundan dolayı doğal olarak oluş­an biyomalzemelerden üretilen hidrojel­lere göre daha reaktif­tirler. Sentetik hidrojel­ler ve doğal hidrojel­ler kıyaslandığında sentetik hidrojel­lerin daha yüksek su tutma kapasitesine sahip oldu­ğu ayrıca daha uzun bir raf ömrüyle birlikte daha kolay de­ğiştirilebilir özelli­ğe de sahip oldu­ğu söylenmektedir. Hibrit hidrojel­ler ise hem doğal hem de sentetik malzemelerin bir karışımından elde edilen hidrojel­lerdir. Doğal veya sentetik malzemelerin iki veya daha fazla molekülünün karıştırılmasıyla elde edilebilmektedirler. Bu da oluşturulan hidrojel­lerin fiziksel, kimyasal, biyolojik ve elektriksel özelliklerinin daha iyi olmasını sağlayabilmektedir (Khansari vd., 2017).

1.3.2. Hidrojel hazırlama yöntemleri

Hidrojel­lerin hazırlanması için genel olarak üç temel bileşene ihtiyaç vardır. Bunlar: monomer, başlatıcı ve çapraz bağlayıcıdır. Hidrojin bu üç temel bileşenin, hidrojin kıvamı ve bütünlüğünü de­ğiştirmeyecek oranda bulunması gerekmektedir (Ahsan vd., 2021).

Genellikle hidrojel­ler su moleküllerini emebilen, fiziksel veya kimyasal çapraz bağlar kullanılarak hareketlerini askıya alabilen, üç boyutlu bir ağda fiziksel veya kimyasal çapraz bağlamayla bağlanmış hidrofilik polimerik makromoleküller vasıtasıyla üretilmektedirler (Ansari vd., 2022).

Fiziksel çapraz bağlanma genel olarak bakıldığında hidrojel­lerin ana molekülleri arasında bulunan kovalent olmayan etkileşimler aracılığıyla ağ yapılarının oluşumunu açıklamaktadır (Wang vd., 2022). Fiziksel çapraz bağlama ile oluşturulan hidrojel­ler, π - π bağı, hidrofobik birleşme, hidrojen bağı ve elektrostatik etkileşim gibi kalıcı olmayan ve dışarıdan gelen uyarılarla (ısıtma gibi) bir çözelti haline getirilebilen fiziksel kuvvetler tarafından meydana getirilmektedir. Kimyasal çapraz bağlama yöntemi kullanılarak elde edilen hidrojel­ler ise geri döndürülemez ve kalıcıdır (Zou vd., 2022). Fiziksel çapraz bağlanma ile elde edilen hidrojin tersinir özelli­ği, çözeltinin iyonik kuvveti, sıcaklık, pH gibi etkileyen faktörleri de­ğiştirerek kolay çözünmeyi sağlamaktadır. Kimyasal çapraz bağlanma ile elde edilen hidrojel­lerde ise kovalent bağ, hem kuru hem de çözelti halindeyken çapraz bağlanma oluşmasına neden olarak çeşitli makromoleküler zincirlerin birleşmesine izin veren ağ benzeri bir

yapının gelişmesine neden olmaktadır (Kasai vd., 2022). Fiziksel çapraz bağlanma ile oluşturulmuş hidrojel ve kimyasal çapraz bağlanma yoluyla oluşturulmuş hidrojel kıyaslandığında, fiziksel olarak çapraz bağlanmış olan hidrojellerin kalan zararlı kimyasalları içermediği için ve hapsolmuş ilaçlar üzerinde olumsuz etki içermediğinden dolayı kimyasal olarak çapraz bağlanmış olan hidrojellere göre tercih edildiği söylenebilmektedir (Oustadi vd., 2022).

1.3.3. Hidrojellerin kullanım alanları

Günümüz gelişen dünyasında biyomalzemeler büyük bir ilgi konusu olmaktadır. Özellikle pek çok türe sahip olmasından dolayı ve ulaşılabilir uygulamalarda büyük bir potansiyel gösterdiğinden dolayı pek çok biyomedikal alanda kullanımını sağlamıştır. Biyomalzemeler dokuları, organları veya bir işlevi tedavi eden, iyileşmesini daha hızlı hale getirebilen veya değiştiren, bir sistemin tamamı veya bir parçası olarak tanımlanmış bir zamanda kullanılabilen, doğal ya da sentetik olabilecek herhangi bir madde veya madde karışımlarından oluşan malzemeler diye tanımlanabilmektedir. Bu malzemeler yapı iskeleleri, hücre kültürü sistemleri, doku mühendisliği gibi konularda biyolojik ikameler olarak muhtemel çözümler sunabilmektedir (Catoira vd., 2019). Hem esnek hem de biyouyumluluk gibi eşsiz özelliklerine bakılarak, hidrojel geniş açıdan incelenmiştir ve elektrikli cihazlar, sensörler ve biyotıp gibi pek çok alanda uygulamaları yapılmıştır ve yapılmaktadır (Yang vd., 2022).

Hidrojellerin su içeriğinin fazla olması onları pek çok canlı doku ile uyumlu hale getirerek biyomedikal ve farmasötik alanlarda yaygın olarak kullanılmasını sağlamaktadır. Son yıllarda bu konu üzerinde çalışanlar araştırmalarını canlı organizmalar için zehirli olmayan ve biyouyumlu materyallerin geliştirilmesi üzerinde odaklanmışlardır (Elangwe vd., 2022). Hidrojellerin yüksek oranda şişme özelliğine sahip olması onların pek çok uygulama alanına sahip olmasını sağlamıştır. Hidrojel, gıda, sanayi, tarım, veterinerlik, eczacılık, biyoteknoloji, biyomühendislik, biyomedikal gibi alanlarda sıkça kullanılmaktadır. Hidrojel günlük hayatta, kontakt lens, suni kornea, sentetik kıkırdak ve yemek borusu, kontrollü ilaç salım sistemleri ve ameliyat ipliklerinde ve bebek bezlerinde de kullanılmaktadırlar (Açıkel & Aslan, 2016).

Hidrojellerin önemli özelliklerinden birisi de, enjekte edilebilir olması sayesinde, mini invaziv sistemlerin hücre veya ilaç iletim uygulamaları esnasında hasta rahatsızlığının en aza indirilmesini sağlamasıdır (Laurano vd., 2023). Hidrojeller, biyomedikal alandaki uygulamalar düşünüldüğünde pek çok avantajlı özelliğe sahiptir. Kovalent olmayan etkileşim ve aşılınmış biyoaktif hidrojel grubu, hidrojin biyouyumluluğunun daha iyi olmasını sağlayabilmektedir. Bütün bu özelliklere bakıldığında hidrojellerin rejeneratif tıp için de ideal bir malzeme olacağı söylenebilmektedir (Zhu vd., 2023).

Son zamanlarda akıllı polimer hidrojeller, çevre dostu olmaları ve biyouyumlulukları nedeniyle ilaç salınımı, yara iyileşmesi ve kemik/kıkırdak rejenerasyonu gibi farklı biyomedikal uygulamalarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Özellikle hidrojeller, esneklikleri, yüksek biyouyumlulukları, yüksek oksijen geçirgenlikleri, yüksek su içerikleri, şeffaflıkları ve şişme kapasiteleri nedeniyle kontakt lens üretiminde özel bir öneme sahiptir (Ulu vd., 2018).

1.4. İlaç Salım Sistemleri

Yaşam tarzına ve yaşa bağlı olarak göz uzunluğunda oluşan farklılıklar, gözün, korneanın ve iç merceğin kırılma elemanlarının ışık görüntüsünü retina üzerinde doğru şekilde odaklayabilme işlevini bozabilir ve oluşan bu bozukluk bulanık görmeye neden olabilir. Bu ve bunun gibi anormal durumları düzeltebilmek amacıyla ve ışık kırılmasını ayarlayabilmek için genellikle gözlük ya da kontakt lensler kullanılmaktadır (Nandhini vd., 2021).

Bunun dışında insan vücudunda sıkça göz hastalıkları meydana gelmekte ve bu hastalıklar çoğunlukla ilaçlar vasıtasıyla tedavi edilmektedir. Ancak ilaçlar tedavi edici kullanımlarda, vücut üzerinde bazı yan etkiler gösterebilmekte ve yoğunlukları çok fazla olduğunda normal dokulara zarar verebilmektedir. Fakat ilaç yoğunlukları çok düşük olduğunda ilaçlar hastalıkları tedavi etmekte yetersiz kalmakta ve tedavide etkili olamamaktadırlar. Oküler açıdan bakıldığında ise oküler tedavilerin yavaş süreçler olduğu ve birkaç günden birkaç haftaya kadar sürebileceği gözlemlenmektedir. Etkili tedavi için ilaç yoğunluğu kadar ilacın kalış süresine de bağlı olduğu söylenmektedir (Hu vd., 2011).

Ayrıca göz damlası, toz ve merhem içeren ilaçların geleneksel uygulamalarının, düşük geçirgenlik, kısa kalma süresi, düşük biyoyararlanım gibi sınırlamaları olduğu görülmektedir. Bundan dolayı yapılan çalışmalarda kontakt lenslerin oftalmik uygulamalar için umut vaat eden ilaç taşıyıcılarından biri olarak kabul edilebileceği söylenmektedir (Li vd., 2021).

Oftalmik yolla ilaç dağıtımında ilacı gözde daha uzun süre tutmanın ve biyoyararlanımın artırılmasının sağlanması ilaç salımlı kontakt lens kullanılmasıyla gerçekleştirilebilmektedir. Yumuşak kontakt lensler, oksijen geçirgenliğinin daha yüksek olması ve göz yüzeyi ile temasının daha iyi olması sebebiyle oftalmik ilaç uygulamalarında tercih edilmektedir (Nikolova vd., 2023). Kontakt lensleri ilaç yükleme ve salmada kullanmanın pek çok avantajı bulunmakta bu nedenle de kontakt lensler uygulamalarda ilaç dağıtım sistemlerinde yüksek potansiyel adaylar olarak gösterilmektedir (Li vd., 2021). Terapötik etkinlik ve güvenliğin daha iyi sağlanması için ilaç verme sistemleri günümüzde sıkça uygulanmakta ve kullanılmaktadır. Özellikle hidrojellerin ilaç salımını kontrol etmek için önemli malzemeler olduğu söylenmektedir (Postic & Sheardown, 2019).

Hidrojellerden üretilmiş malzemeler ilaç dağıtım için kontakt lens olarak kullanılmaktadır. Yapılan araştırmalarla bu sayede hem biyoyararlanımın hem de ilaç yoğunluğunun geliştirilebilir olduğu söylenmektedir. Ayrıca kontakt lensler ile ilacın sistemik Emilimi engellenebilmekte ya da sürekli ilaç salımı da gerçekleştirilebilmektedir. Kontakt lensler yüksek biyoyuymululuk gösteren ve kontrollü ilaç salımında kullanılabilen taşıyıcılar olarak kullanılabilmektedir (X. Zhang vd., 2023). Hidrojellerden üretilmiş kontakt lensler oküler tedavilerde kullanılabilmekte ve gözeneklilik, kopolimerizasyon adımıyla çeşitli fonksiyonel grupları dahil edebilme, yumuşak yapıda olması ve yüksek biyoyuymululuk gibi istenilen kimyasal özelliklere sahip hidrojellerin özelliklerine de sahip olması sebebiyle, hidrojel kontakt lenslerin ilaç dağıtım sistemleri için çok uygun olduğunu düşündürmektedir (G. Kim vd., 2019).

1.5. Çalışmada Kullanılan Kimyasal Malzemelerin Özellikleri

1.5.1. Polivinil alkol

Polivinil alkol suda çözünebilen, kokusuz bir sentetik polimerdir. Görünümü, yapısal düzenlemeye ve polimerizasyon derecesine bağlı olarak renksiz ile beyaz arasında değişmektedir. Polivinil alkolün bu özellikleri malzeme dönüşümüne ve kişiselleştirmeye olanak tanımaktadır. Bundan dolayı polivinil alkol hidrojellerin üretiminde kullanılabilecek ideal bir polimer olmaktadır. Polivinil alkolün fiziksel özellikleri incelendiğinde su içeriğine bağlı olarak esnek ya da sert olabilen, biyouyumlu ve çok yönlü bir malzeme olduğu gözlemlenmektedir (Yu vd., 2021). Polivinil alkol, geniş ölçüde ayarlanabilir mekanik, yapısal ve fiziksel özelliklere sahip olan fiziksel olarak çapraz bağlı tek bileşimli bir hidrojeldir. Biyouyumluluk ve iyi kimyasal kararlılık özellikleri nedeniyle biyomedikal malzemeler açısından araştırmalara konu olmaktadır. Polivinil alkol hidrojelleri, biyolojik yumuşak dokulara yakın kaygan karaktere sahiptir ve kornea implantları, kontakt lensler, yapay menisküs gibi alanlarda araştırılmaktadır (D. Liu vd., 2023).

Son yıllarda sıkça araştırmalara konu olan polivinil alkol hidrojelleri kapsamlı şekilde incelendiğinde biyomedikal malzemeler açısından en faydalı hidrojel olarak kabul edilmektedir. İlaç verme sistemleri, kontakt lensler, yara örtüleri ve yapay organlar yerine geçen pek çok uygulamada polivinil alkol hidrojelleri araştırılmaya devam edilmekte ve kullanılmaktadır (Azmi vd., 2017). Ayrıca polivinil alkol gibi polihidrofilik polimerler, hidrojen bağı vasıtasıyla polimerin güçlü etkileşimleri ile bir hidrasyon tabakası oluşumu sebebiyle proteinleri ve bakterileri uzaklaştırabilmektedir (Kazemi Ashtiani vd., 2020).

Polivinil alkol genel olarak yüksek şişme kapasitesine sahip ve kararlı hidrojeller oluşturmak amacıyla tekrar eden dondurma çözündürme döngülerinden oluşan fiziksel bir yöntem kullanılarak çapraz bağlanmaktadır. Dondurma çözündürme döngülerinin kullanıldığı bu metot kullanılarak hazırlanan polivinil alkol hidrojelleri, elastik yapıya sahip olmaları, zararlı olmayan ve kanserojen olmayan özellikleri ve vücutta kolay bir şekilde kabul edilmeleri nedeniyle eşsiz biyomalzeme adayları olarak karşımıza çıkmaktadır (Boran, 2021). Polivinil alkolden üretilecek olan hidrojeller için çeşitli işlemler önerilebilir ancak dondurma çözündürme yöntemi fiziksel olarak çapraz bağlı

hidrojel oluşturmak için en kolay yöntem olmaktadır. Polivinil alkol hidrojellerin kullanımı biyomedikal ve farmasötik uygulamalar için araştırma konusu olmaktadır (M. Liu vd., 2013). Polivinil alkol kullanılarak oluşturulan hidrojeller, su tutma kapasitelerinin yüksek olması ve yüksek şeffaflığa sahip olmaları sebebiyle kornea hücrelerinin yüzeyine yapışmamaktadırlar. Ayrıca kabul edilebilir mekanik özelliklerle birlikte yüksek oksijen geçirgenliğine sahiptirler (Akbari vd., 2021).

1.5.2. Dimetil sülfoksit

Maliyetinin düşük olması, toksisitesinin düşük olması, yüksek kaynama noktasına sahip olması ve iyi bir termal kararlılığa sahip olması sebebiyle dimetil sülfoksit, yüksek oranda polarize bir reaksiyon ortamı sağladığından dolayı sentetik organik kimyada önemli bir yere sahip olmaktadır. Dimetil sülfoksit, günlük hayatta farklı uygulamalarda sıkça kullanılan etkili bir aprotik polar çözücü olarak tanımlanmaktadır (Lu vd., 2022).

Dimetil sülfoksit ve su karışımları organik kimyada, endüstri ve çeşitli biyolojik çalışmalarda solvent ve reaksiyon ortamı olarak önemli bir yere sahip olmaktadır (Aguilar vd., 2022). Dimetil sülfoksit, küçük ve kompakt yapıya sahip olması, hidrojen bağlarını tutma kapasitesi ve polar yapısı sebebiyle su, proteinler, karbonhidratlar, nükleik asitler, iyonik maddeler, hormonlar, enzimler ve diğer hücresel yapılarla ilişki kurma kapasitesine sahip olmaktadır. Ayrıca dimetil sülfoksit, düşük çözünürlüğe sahip düşük moleküler ağırlıklı bileşiklerin verilmesi için bir araç olarak kullanıldığı zaman daha düşük toksisite ile daha düşük ilaç dozlarının kullanılmasına izin vermekte ve ilaç etkilerini güçlendirmektedir (Karim vd., 2022). Dimetil sülfoksit terapötik bir ajan ve farmasötik bir çözücü olarak düşük toksisiteye sahip olması ve ucuz bir bileşik olması sebebiyle klinik oftalmolojide daha sık araştırılmalı ve daha kapsamlı uygulamalara sahip olmalıdır. Dimetil sülfoksit, çekici klinik özelliklere sahiptir ve diğer terapötik maddelerin biyolojik zardan geçişini de kolaylaştırmaktadır. Bu özellikleri sebebiyle dimetil sülfoksit terapötik bileşimlerde potansiyel bir farmasötik araç ve çözücü haline gelmektedir (Hoang vd., 2021).

1.5.3. Gliserol

Gliserol aynı zamanda gliserin ismiyle de bilinir ve ilaç, kozmetik, gıda gibi endüstrilerde çok fazla kullanıma sahip olan kimyasal bir malzemedir. Gliserol çevre için de insan için de neredeyse zararlı veya zehirli değildir (Tan vd., 2013). Gliserin ya da diğer adıyla gliserol içeren çözeltilerin etkinliğinin, yavaş bakterisidal ve çok yüksek virüsidal aktivite ile karakterize olduğu kanıtlanmıştır. Gliserol, uygulama alanında nemi tutabilen doğal bir nemlendirici özellik göstermektedir. Ayrıca gliserol, cilt koruyucu bakım maddesi ve viskozite azaltıcı bir madde olarak da kullanılabilir (Bialik-Was vd., 2021).

Gliserol, -20°C'de üç günlük depolamadan sonra bile esnek ve donmamış kaldığı için hidrojelere karşı iyi bir donma direnci sağlamaktadır (L. Zhang vd., 2021).

1.5.4. Borik asit

Bor elementi, bitki ve omurgalı türlerinin gelişimi için gerekli olan temel bir elementtir. Bor elementi en yaygın boraks ve borik asit formunda bulunmaktadır (Watson vd., 2020). Bor elementi, metal ve ametal özelliklere sahip biyoaktif bir elementtir. Bor elementi genellikle borik asit gibi zayıf inorganik asit formunda bakterisit, fungusit ve antiseptik olarak kullanılmaktadır (Akturk vd., 2019). Borik asit, bor elementinin oksitlenmiş halidir ve kimyasal yapısı açısından pek çok molekül ile kararlı bileşikler oluşturabilmektedir. Bu şekilde oluşan kompleks ürünlerin çok farklı alanda kullanımları bulunmaktadır. Bor ve bordan oluşan bileşikler; seramik, beyazlatma, cam, kozmetik, temizlik, sağlık gibi pek çok alanda tercih edilmektedir (Zer vd., 2022).

Son yıllarda borik asit kimyasında hızlı bir gelişme yaşanmaktadır. Borik asit zayıf bir asittir ve inorganiktir. Borik asit, organik sentezde etkili bir katalizör olarak sıkça kullanılmaktadır. Borik asit suda çok iyi çözünür, ticari olarak temin edilebilir, geri dönüştürülebilir, hafiftir ve çevre dostudur. Borik asidin bu özellikleri oldukça dikkat çekmekte ve pek çok alanda tercih sebebi haline gelmektedir (Demirci vd., 2021). Borik asit basit ve karmaşık moleküllerin seçici dönüşümleri amacıyla etkili asit katalizörleri olarak organik sentezde sıkça kullanılmaktadır. Düşük

konsantrasyonlarda kullanıldığında borik asit herhangi bir toksik etkiye neden olmadığından kullanımı hem kolay hem de güvenli olacaktır (Pal, 2018).

1.5.5. Triton X-100

Bir sıvıda çözündüklerinde hemen hidrofobik özellikler veren, belli bir yüzey aktivitesine sahip olan, düşük yoğunluklarda dahi çözdükleri çözücülerin yüzey enerjisini yüksek miktarda değiştiren malzemeler genellikle yüzey aktif malzemeler olarak tanımlanmaktadır (Akkaya vd., 2021).

Yüzey aktif maddeler farklı şekillerde incelenebilmektedir. İyonik olmayan yüzey aktif maddelerin düşük maliyet, yüksek stabilite, düşük toksisite ve amfifilik yapı gibi avantajları vardır ve yeni nesil malzemeler olarak kullanılabilir (Miyazawa vd., 2021). İyonik olmayan yüzey aktif maddeler arasında bulunan triton pek çok endüstriyel alanda kullanılmaktadır. Triton X-100 ise hücre zarı proteinleri ve lipitler gibi biyomolekülleri ayırmak için sıkça kullanılmaktadır (Nguyen & Phan, 2019). Bunun dışında Triton X-100 biraz yumuşak bir deterjan olarak birçok enzimi devre dışı bırakamamaktadır. Bundan dolayı bu iyonik olmayan yüzey aktif madde, biyolojik moleküllerin bazıları için uygun yumuşak bir ortam sağlamaktadır ve bu sistemlerin özütlenmesi ve saflaştırılmasında uygulama için uygun olmaktadır (Khayati vd., 2023).

1.5.6. Tobramisin

Tobramisin, Streptomyces tenebrarius bakterisi kullanılarak üretilen bir aminoglikozit antibiyotik olarak tanımlanmaktadır. Tobramisin, göz damlalarının topikal olarak uygulanması yoluyla oküler enfeksiyonları tedavi etmek amacıyla çok sık olarak kullanılmaktadır (Rosalia vd., 2022). Tobramisin, gram negatif ve gram pozitif bakterilerden kaynaklanan çeşitli enfeksiyon türlerini tedavi edebilmektedir. Tobramisin, çok miktarda amin grubuna sahip olan polikatyonik aminoglikozid bir antibiyotiktir. Tobramisin antibiyotiği çok iyi bir antibakteriyel aktivite sergilemektedir. Tobramisin ile bir ilaç salım sisteminin geliştirilmesi ilacın doğru topikal kullanımı açısından umut vaat edici olmaktadır (Shi vd., 2023).

Topikal antibiyotiklerin kuşku bakteriyel konjunktivite deneysel kullanımının klinik iyileşmeyi ve mikrobiyolojik iyileşmeyi hızlandırdığı ispatlanmıştır.

Tobramisin ve Moksifloksasin gibi daha yeni ilaçlar artık yeni alternatifler olarak ön plana çıkmaktadır çünkü eski nesil ajanlara karşı antimikrobiyal direnç ortaya çıkmıştır (Banerjee vd., 2020).



2. MATERİYAL VE YÖNTEM

2.1. Materyal

2.1.1. Kullanılan araç ve gereçler

- Manyetik karıştırıcı (IKA RCT Classic)
- Manyetik karıştırıcı (Velp)
- Manyetik karıştırıcı (Heidolph)
- Hassas terazi (AND Gr-200)
- Buzdolabı (Arçelik)
- Optik mikroskop (Motic BA210)
- Etüv (Nüve)
- Temas açısı ölçüm cihazı (Attension)
- UV spektrofotometre cihazı (Shimadzu UV-2600)
- Liyofilizatör (Biobase)
- Taramalı elektron mikroskobu (Philips XL 30S FEG)
- pH metre (Mettler Toledo)
- FTIR spektroskopi cihazı (Perkin Elmer)
- Mikropipet (Eppendorf Research)

2.1.2. Kullanılan kimyasal malzemeler

- Polivinil alkol (Merck)
- Dimetil sülfoksit (Merck)
- Gliserol (Merck)
- Borik asit (Merck)
- Triton X-100 (Amresco)
- Tobramisin (Tobrased)
- Di-sodyum hidrojen fosfat dihidrat (Merck)
- Sodyum dihidrojen fosfat (Abcr)
- Hidroklorik asit (Merck)
- Suni gözyaşı sıvısı (Fullfresh)

2.2. Yöntem

2.2.1. Hidrojellerin hazırlanması

Tablo 2.1’de hidrojeller hazırlanırken kullanılan kimyasal malzemelerin karışımlardaki ağırlık-hacimce yüzde oranları gösterilmektedir.

Tablo 2.1. Hidrojellerin hazırlanması için kullanılan kimyasal malzemeler ve ağırlık-hacimce yüzdeleri.

Hidrojel Örnek Kodu	PVA Yüzdesi	DMSO Yüzdesi	Gliserol Yüzdesi	Borik Asit Çözültisi Yüzdesi	Triton X-100 Çözültisi Yüzdesi	Tobramisin Yüzdesi
L1	%7	%30	%1	-	-	-
L2	%7	%30	%1	-	-	%1
L3	%7	%30	%1	%1	-	%1
L4	%7	%30	%1	%3	-	%1
L5	%7	%30	%1	-	%1	%1
L6	%7	%30	%1	-	%3	%1
L7	%7	%30	%1	%1	-	-
L8	%7	%30	%1	%3	-	-
L9	%7	%30	%1	-	%1	-
L10	%7	%30	%1	-	%3	-

Çözültüler hazırlanmadan önce karışım içerisindeki yüzde değerlerine uygun olacak şekilde malzemelerin tartımı hassas terazide gerçekleştirilmiştir. Malzemelerin tartılması Şekil 2.1’de gösterilmektedir.



Şekil 2.1. Kimyasal malzemelerin hassas terazide tartılması.

Distile su içerisinde polivinil alkol oranı ağırlıkça %7 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak 100°C sıcaklıkta 4 saat süreyle karışım tamamen homojen hale gelene kadar karıştırılmıştır.

Distile su içerisinde borik asit oranı ağırlıkça %1 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak yaklaşık yarım saat çözdürülmüştür.

Distile su içerisinde borik asit oranı ağırlıkça %3 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak yaklaşık yarım saat çözdürülmüştür.

Distile su içerisinde triton X-100 oranı hacimce %1 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak yaklaşık yarım saat çözdürülmüştür.

Distile su içerisinde triton X-100 oranı hacimce %3 olacak şekilde manyetik karıştırıcı kullanılarak yaklaşık yarım saat çözdürülmüştür.

4 saat sonunda homojen olarak dağılmış olan polivinil alkol çözeltisine karışımın hacimce %30'u kadar dimetil sülfoksit ilave edilmiştir. Çözelti şeffaf hale gelene kadar 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakılmıştır.

Elde edilen karışım 10 farklı kap içerisine alınmıştır. Her birini isimlendirmek için farklı hidrojel kodu tanımlanmıştır. Bu isimler Tablo 2.1'de gösterilmiştir. 2 saat sonunda bu karışımların her birine ayrı ayrı karışımların hacimce %1'i olacak kadar

gliserol eklenmiştir ve oluşan yeni karışımlarda gliserolün tamamen dağılmasını sağlamak amacıyla 2 saat boyunca manyetik karıştırıcıda karışmaya bırakılmıştır.

L1 örneğini elde etmek için iki saat sonunda gliserol eklenmiş olan 10 mL'lik örnek petri kabına dökülerek dinlenmeye bırakılmıştır.

L2 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımında tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır ve 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L2 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L3 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımında tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışıma %1'lik borik asit çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L3 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L4 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımında tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışıma %3'lük borik asit çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L4 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L5 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımında tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışıma %1'lik triton çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Triton çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L5 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L6 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba karışımın hacimce toplam %1'i olacak kadar ilaç eklemesi yapılmıştır. İlaç karışımında tamamen dağılana kadar yaklaşık 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Daha sonra aynı karışıma %3'lük triton çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Triton çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L6 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

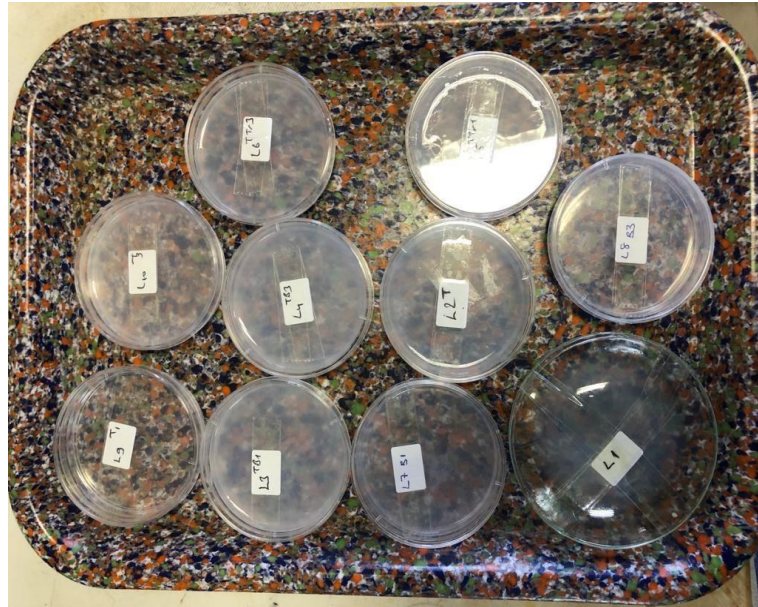
L7 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba %1'lik borik asit çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L7 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L8 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba %3'lük borik asit çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L8 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L9 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba %1'lik triton çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L9 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

L10 örneği için bu isimle adlandırılmış olan kaba %3'lük triton çözeltisinden ekleme yapılmıştır. Borik asit çözeltisi karışımında tamamen dağılana kadar 1 saat boyunca karıştırılmıştır. Karışımdan 10 mL'lik örnek alınarak petri kabına dökülmüştür. Oluşan L10 örneği dinlenmeye bırakılmıştır.

Hazırlanan örneklerin petri kaplarına dökülmüş hali Şekil 2.2'de gösterilmektedir.



Şekil 2.2. Örneklerin petri kaplarında dinlenmeye bırakılması.

Ayrıca üç boyutlu yazıcı kullanılarak lens kalıpları oluşturulmuştur. Her bir karışımdan ayrı ayrı lens kalıplarına da dökülmüştür ve bir süre dinlenmeye bırakılmıştır.

Lens kalıplarına dökülmüş olan örneklerin buzdolabına götürülmeden önceki hali Şekil 2.3'te gösterilmektedir.



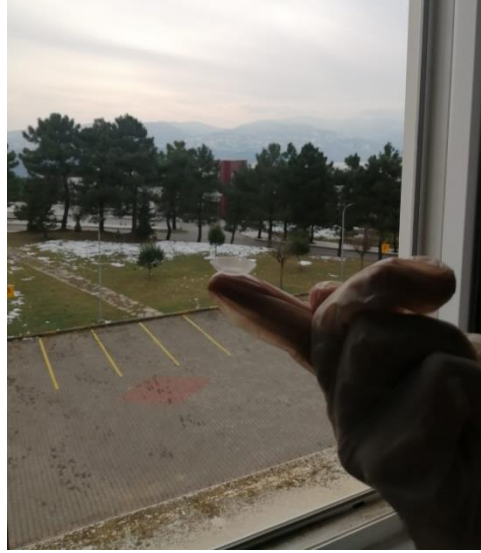
Şekil 2.3. Lens kalıplarındaki örnekler.

Elde edilen bütün örnekler hem lens kalıplarında hem de petri kaplarında bir süre dinlendirildikten sonra dondurma-çözdürme döngülerinde kullanılması amacıyla buzdolabına kaldırılmıştır. Hidrojeller 20 saat dondurma ve 4 saat çözdürme yaptırılarak 3 gün boyunca bu işleme devam edilerek hazırlanmıştır.

Hazırlanan hidrojel örnekleri Şekil 2.4'te ve Şekil 2.5'te gösterilmektedir.



Şekil 2.4. Hidrojel kontakt lens malzemesi örneği ve lens kalıbı.



Şekil 2.5. Hidrojel kontakt lens malzemesi örneği.

2.2.2. Antibakteriyel test

Bakteriyel kornea iltihaplanması, özellikle *Staphylococci*, *Streptococci* ve *Pseudomonas aeruginosa* ile çoğunlukla ilişkili organizmalardır ve kontakt lens kullanan kişilerde, bozulmuş bir kornea epitelinin en önemli komplikasyonlarından birisidir. Gram negatif bir bakteri olan *Pseudomonas aeruginosa* yüzeye kolay bir biçimde yapışabildiği için kontakt lens kullanan kişilerde bakteriyel kornea iltihaplanmasının en sık rastlanan nedenlerinden birisidir (Hansraj vd., 2021).

Normal yüz derisi, el derisi ve burun mukozasından göze kolayca bulaşma imkânı olan ve gram pozitif bir bakteri olan *Staphylococcus aureus* bakterileri kornea periferik ülserasyonlarının en sık rastlanan sebeplerinden birisi olarak gösterilebilir (Kal vd., 2017).

Antibakteriyel test için agar petri kabına yayılmış ve içerisine bakteriler eklenmiştir. Daha sonra belirli oranlarda kesilen hidrojel petri kabına eklenmiş ve petri kapları 37 °C'de 24 saat boyunca etüvde inkübe edilmiştir. Ertesi gün hidrojellerin etrafındaki antibakteriyel etki incelenmiştir (Shafigh Kheljan vd., 2023).

Hidrojellerin antibakteriyel özellikleri incelendikten sonra antibakteriyel özelliği en iyi olan örnekler seçilerek yapılacak olan diğer testler sadece bu seçilen örnekler üzerinde yapılmıştır.

2.2.3. Şişme testi

Hidrojellerin biyolojik sıvıyı emme özelliği, polimer ağında kalmış aktif bileşenlerin çözünmesinden ve salınmasından sorumlu olduğundan dolayı önemli bir parametre olarak kabul edilir. Ayrıca şişme oranı kompozitlerdeki çapraz bağlanma derecesinin de bir göstergesidir. Bundan dolayı şişme oranı hidrojellerde çapraz bağlanmayı kontrol ederken de önemlidir (Sadiq vd., 2022).

Hidrojellerin şişme deneyi yapılırken başlangıçta kuru haldeki hidrojin tartılması ve daha sonra bu hidrojin distile su içerisine bırakılarak belirli aralıklarda su içerisinden çıkarılan hidrojin tartılması ile gerçekleştirilir (Nandhini vd., 2021).

Şişme deneyi yapılırken başlangıçta alınan örnek belirli boyutlarda alınmalı ve belirli miktarda bir distile su içerisinde bekletilmelidir. Belirli aralıklarla çıkarılan jelin çıkarılıp tartılması gereklidir. Kurumuş jeller oldukça sert iken, suda bekletilerek şişmiş olan jeller oldukça yumuşak ve süngerimsi bir yapıya sahiptir (Bhadani & Mitra, 2016).

2.2.4. Su tutma testi

Kontakt lens kalitesini değerlendirmek için önemli parametrelerden birisi de su içeriğidir. Yüksek su içeriğine sahip kontakt lensler kullanım için daha uygundur ancak su kaybetmek daha kolaydır. Kontakt lensler, insan gözyaşlarını emerek nemli kalacaktır bu da yüksek su içeriğine sahip olsa da gözyaşının emilmesi ile insan gözüne rahatsızlık verilmesine sebep olur. Bundan dolayı kontakt lens malzemesinin su tutma kapasitesi önemlidir (Ma vd., 2019).

Hidrojin su tutma performansı için hidrojelden belirlenmiş ölçülerde hidrojel örnekleri kesilir. Bu örneklerin ilk ağırlığı tartılır ve daha sonra örnekler oda sıcaklığında bekletilir. Daha sonra sırasıyla belirlenmiş zaman aralıklarında hidrojel örnekleri tartılır (Miao vd., 2023).

2.2.5. Kendi kendini iyileştirme özelliği

Kendi kendini iyileştirme, malzemelerin farklı dış uyaranlarla deforme olduktan sonra fiziksel ve mekanik özellikleriyle birlikte yapısal özelliklerini de geri kazanabilmeleri olarak tanımlanabilir (Tadesse & Lübben, 2023).

Kendi kendini iyileştirebilen hidrojeller içsel bir polimerdir ve hidrojin kendi kendini iyileştirme yeteneği tersinir fiziksel ya da kimyasal bağlardan ya da bu bağların bir

kombinasyonundan oluşur. Kendi kendini iyileştirebilen hidrojinin diğerk özellikleri, hızlı yapışma, iletkenlik ve uyarılara yanıt verilebilirliktir. Hidrojellerin kendi kendini iyileştirme özellikleri biyolojik sistemlerle de benzerlik taşır (Rumon vd., 2022).

Kendi kendini iyileştirebilen malzemeler, çatlak oluşması sonucunda yapılarının bütünlüğünü geri kazanma özelliğine sahiptir. Bu malzemeler, insan müdahalesi olmadan hasarları onarma özelliğine sahiptir. Kendi kendini iyileştirme özelliği pek çok yöntemle araştırılabileceği gibi çizik testi de bu yöntemlerden birisi olarak literatürde karşımıza çıkar (Malik vd., 2022).

2.2.6. Oksijen geçirgenliği testi

Kontakt lenslerde düşük oksijen geçirgenliği önemli yan etkilere sebep olabilir. İnsan gözü kan damarları sistemi ile yeterli miktarda oksijenlenmediği için oksijen temini havaya maruz kalma ile gerçekleştirilir. Bundan dolayı oksijen iletimi ve etkili karbondioksit giderme, gaz dolaşımını sağlayan kontakt lens aracılığıyla yapılmalıdır. Düşük oksijen ileten yumuşak kontakt lensler, aşınma ile kornea şeffaflığı kaybı ve korneaya oksijen akışını da engeller. Yumuşak kontakt lenslerde oksijen geçirgenliği Dk olarak tanımlanır ve burada D difüzyon katsayısını ifade ederken k lens malzemesindeki oksijen bölünme katsayısını ifade eder (Rykowska vd., 2021).

Çeşitli koşullar altında normal gözün aldığı eşdeğer oksijen yüzdesi cinsinden lenslerin Dk/t 'sini sınıflandırılırsa:

- Düşük ($Dk/t < 12$): normal kapalı gözde mevcut olandan daha az korneal oksijenasyon.
- Orta ($Dk/t = 12-25$): normal kapalı gözdekine benzer korneal oksijenasyon.
- Yüksek ($Dk/t = 26-50$): lens tasarımından önemli ölçüde etkilenebilmesine rağmen, normal kapalı gözde mevcut olanın önemli ölçüde üzerinde kornea oksijenasyonu (Bruce, 2003).

2.2.7. İlaç salım testi

İlaç salım çalışmalarında hidrojel hazırlanırken üzerine ilaç eklemesi yapılmış ve antibakteriyel test sonucunda seçilmiş olan örnekler kullanılmıştır.

İlaç salım çalışmaları için, pH 7.4'te PBS çözeltisi kullanılmıştır. İlaç salım çalışmaları, statik koşullar altında yapılmıştır. Her zaman aralığı için 2 mL ilaç

  zeltisi  rneği alınmıştır ve aynı miktarda taze PBS   zeltisi ile değiştirilmiştir. Spektrofotometre kullanılarak numunelerin absorbans değerleri kaydedilmiştir ve kalibrasyon eğrisinden salınan miktar elde edilmiştir (Ensoylu vd., 2022).

Kalibrasyon eğri grafiği ilaç değerini bulmak için kullanılır. Hesaplama yapmak için stok çözelti hazırlanır. PBS yardımıyla stok çözeltiden farklı konsantrasyonlarda çözelti hazırlanır. Absorbans değeri ölçülür, daha sonra bir kalibrasyon eğrisi grafiği çizilir (Ajrin & Anjum, 2022).

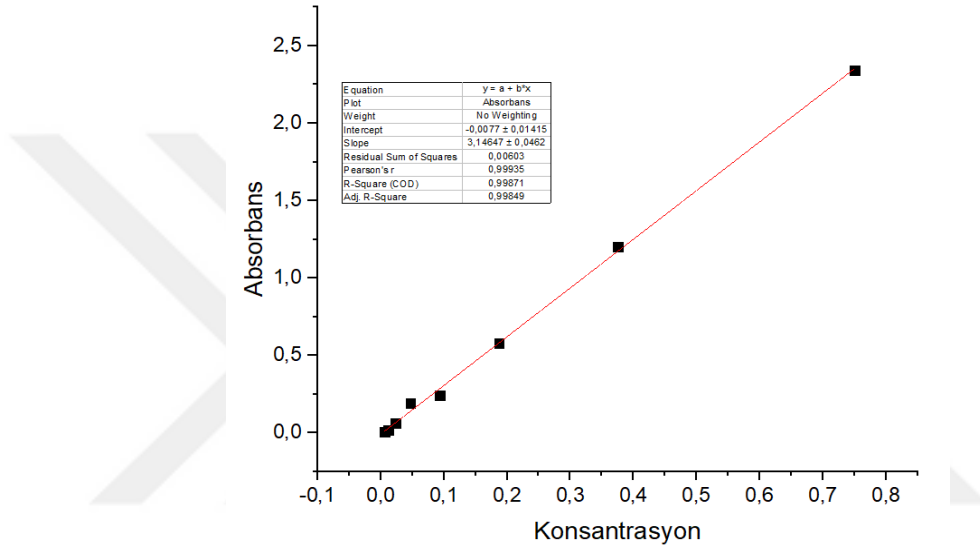
Seçilmiş olan hidrojel örneklerine test yapılmadan önce pH 7.4 olacak şekilde PBS   zeltisi hazırlanmıştır.

PBS   zeltisinin hazırlanması: 0,1 M 100 mL PBS   zeltisi hazırlamak için $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'tan 1,7799 gram alınmıştır. NaH_2PO_4 'ten 0,1913 gram alınmıştır. Temiz bir beher içerisine 50 mL distile su konulmuştur. Daha sonra asit ve baz eklemeleri yapılmıştır. Karışım homojen hale gelene kadar manyetik karıştırıcıda karıştırılmıştır. Karışım homojen hale gelince pHmetre kullanılarak pH  l  m   yapılmıştır. Çözelti bazik çıkacağından asit eklemesi ile pH 7.4 yapılmalıdır. Bu nedenle ayrıca bir asit çözeltisi hazırlanır. Asit   zeltisi hazırlamak için 0,1 M %37'lik HCl asitinden 0,42 mL alınarak 50 mL balon joje içerisine konulmuştur. Daha sonra balon joje sallanarak çözeltinin karışması sağlanmıştır. Oluşturulan bu asit çözeltisinden plastik damlalık yardımıyla damla damla pH 7.4 olana kadar ekleme yapılmıştır. pH 7.4 olduğunda beher içerisine 100 mL tamamlanacak şekilde distile su eklemesi yapılmıştır. Oluşturulan PBS   zeltisinin pH 7.4 olarak ayarlanması şekil 2.6'da gösterilmektedir.



şekil 2.6. PBS   zeltisinin hazırlanması.

Oluşturulan PBS çözeltisinden 2 mL ve ilaçtan 2 mL alınarak stok çözeltisi oluşturulmuştur. Oluşturulan stok çözeltisi her seferinde seyreltilmiş ve bu işlem toplam 10 kere olacak şekilde tekrarlanmıştır. Daha sonra 5 mL'lik kristal küvetler kullanılarak UV-Vis spektrofotometrede ölçümler alınmış alınan ölçümlerdeki absorbans değerleri kullanılarak kalibrasyon eğrisi çizilmiştir. Oluşturulan kalibrasyon eğrisi kullanılarak doğru denklemi bulunmuştur. Elde edilen kalibrasyon eğrisi Şekil 2.7'de gösterilmektedir. Bu grafiğe göre elde edilen doğru denklemi: $y=3,14647x-0,0077$ olarak belirlenmiştir.



Şekil 2.7. İlaç salımı için elde edilen kalibrasyon eğrisi.

2.2.8. Temas açısı ve ıslanabilirlik

Numunelerin ıslanabilirlik ölçümleri hem statik hem de dinamik yöntemlerle su temas açısının ölçülmesiyle değerlendirilir. Çeşitli teknikler kullanılarak belirlenen su temas açısı ölçümlerinin, çok çeşitli su içeriği ve polimer bileşimleri ile kontakt lenslerin ıslanabilirliğine ilişkin güvenilir in vitro tahmin sağladığı gösterilmiştir (Eftimov vd., 2019).

Tıbbi malzemelerde ve ilaç dağıtım sistemlerinde önemli parametrelerden birisi de ıslanabilirlik ölçümleridir. Malzemelerin ıslanabilirliği, ilaç salım kinetiği ve malzemelerin biyouyumlu olmasını etkilemektedir. Hidrojellerin ilaç dağıtım sistemleri olarak kullanılması için tasarlanan kontakt lensler için bu parametre özellikle çok önemlidir (Larrañeta vd., 2019).

2.2.9. FTIR analizi

Fourier dönüşümü kızılötesi spektroskopisi, kimyasal bağlar ve bağ gerilmeleri açısından katı, sıvı ve gazların kimyasal yapılarını anlamaya yönelik bir metot olarak tanımlanabilir. Kullanılan kimyasal bileşiklerin kimyasal bağlarını belirlemek amacıyla hazırlanan hidrojeller üzerinde FTIR testleri yapılır (W. S. Khan vd., 2020).

2.2.10. SEM analizi

Hidrojellerin mikro yapısı, taramalı elektron mikroskobu ile karakterize edilebilir (Xiang vd., 2022).

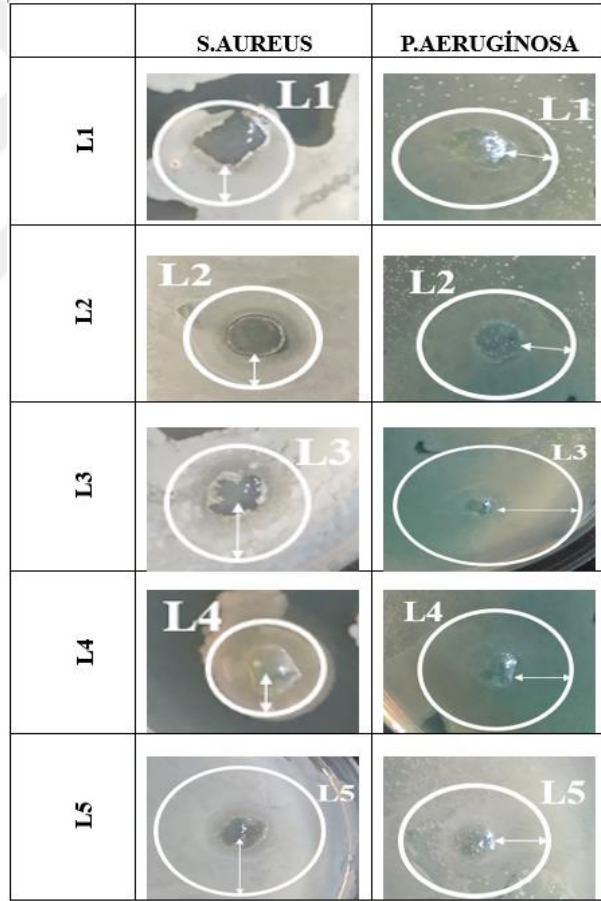
Hidrojellerin morfolojik yapılarını analiz etmek için taramalı elektron mikroskobu kullanılabilir. Örnekler dondurarak kurutma yöntemi ile kurutulur ve daha sonra test edilir. SEM görüntüleri hidrojel numunelerinin pürüzlülüğünü analiz etmek için kullanılabilir (Kapanya vd., 2022).

Kurutulan hidrojel kontakt lensler belirli boyutlarda kesilmiştir. Lens yüzeyinin gözenekliliği, taramalı elektron mikroskopundaki görüntülerin analizi ile elde edilmiştir (G. Kim vd., 2019).

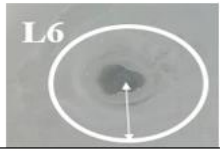
3. DENEYSEL BULGULAR VE TARTIŞMA

3.1. Antibakteriyel Test Sonuçları

Hidrojel örneklerinden belirli oranlarda ve hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir. Hidrojel örneklerinin antibakteriyel özelliklerini belirlemek amacıyla tabanı agar ile kaplanmış petri kapları kullanılmıştır. Agar kaplamalı petri kaplarına bakteriler eklenmiş ve belirli oranlarda kesilmiş olan hidrojel örnekleri de eklenerek örnekler etüv cihazında bekletilmiştir. Hidrojel örneklerinin antibakteriyel özellikleri incelenmiştir ve sonuçları Şekil 3.1’de ve Şekil 3.2’de gösterilmektedir.



Şekil 3.1. L1, L2, L3, L4 ve L5 örneklerinin *S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

	S.AUREUS	P.AERUGINOSA
L6		
L7		
L8		
L9		
L10		

Şekil 3.2. L6, L7, L8, L9 ve L10 örneklerinin *S. aureus* ve *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel özellikleri.

Şekil 3.1 incelendiğinde L1, L2, L3 ve L4 olarak kodlanmış hidrojel örneklerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde L2, L3 ve L4 örneklerinin her iki bakteriye karşı antibakteriyel özelliğinin L1 ve L5 örneklerine göre daha fazla olduğu düşünülmektedir.

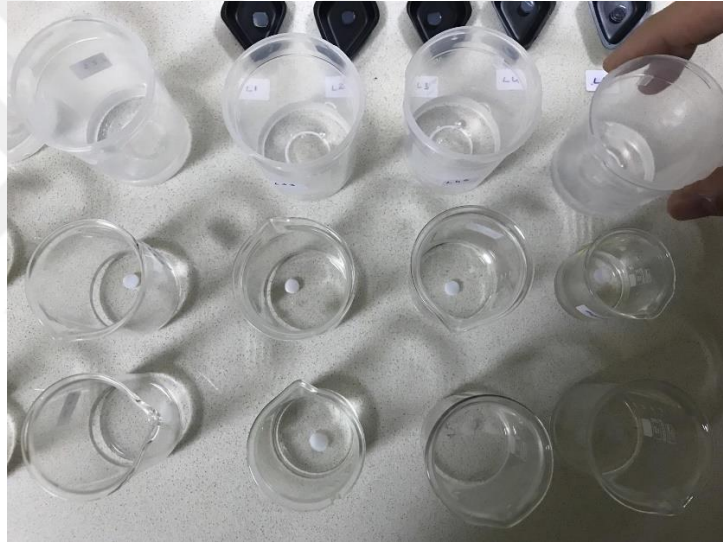
Şekil 3.2 incelendiğinde L6, L7, L8, L9 ve L10 olarak kodlanmış hidrojel örneklerinin hepsinin hem *S. aureus* hem de *P. aeruginosa* bakterilerine karşı antibakteriyel özellik gösterdiği görülmektedir. Antibakteriyel özellik göstermiş olan kısımlar daire içerisine alınarak hidrojel ile arasındaki mesafe ok işaretiyle gösterilmiştir. Bölgesel olarak incelendiğinde bütün örneklerde birbirine benzer sonuçlar elde edilmiştir. Çalışmada kullanılmak üzere L8 örneği seçilmiş borik asit etkisi çalışmada incelenmiştir.

3.2. Şişme Testi Sonuçları

Şişme testi yapmak üzere L1, L2, L3, L4, L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örnekleri belirli oranlarda hepsi aynı ölçülerde olacak şekilde kesilmiş ilk ağırlıkları hassas terazi ile tartılmıştır. Daha sonra bu örnekler 20 mL distile su içerisinde bekletilerek yarım saat, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 8 saat ve 24 saat sonra ağırlıkları ölçülmüştür.

Ayrıca seçilen hidrojel örnekleri yine belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiş kesilen örneklerin ilk ağırlıkları hassas terazi ile tartıldıktan sonra 20 mL suni gözyaşı sıvısı içerisinde bekletilmiş ve yarım saat, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 8 saat ve 24 saat sonra ağırlıkları ölçülmüştür.

Örneklere şişme testi yapılması Şekil 3.3'te gösterilmektedir.



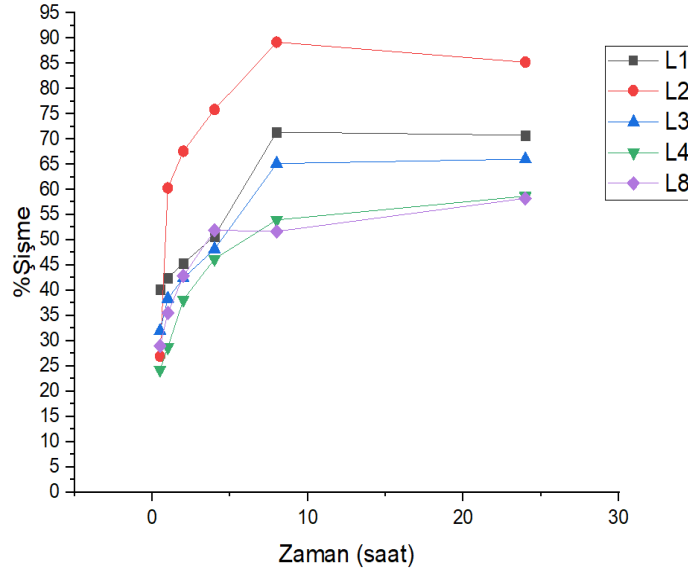
Şekil 3.3. Hidrojel örneklerine şişme testi yapılması.

Şişme yüzdesi gösterilen denklemle (3.1) hesaplanabilir (Kamoun vd., 2018).

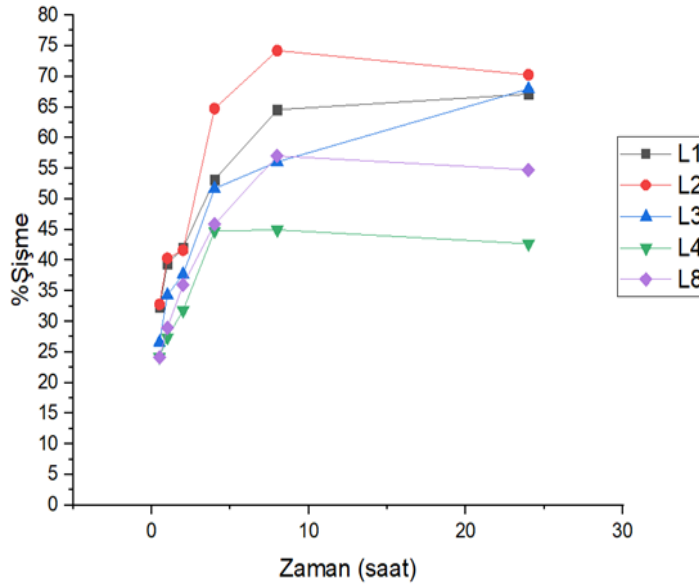
$$W_{sw} (\%) = \frac{W_s - W_d}{W_d} \times 100 \quad (3.1)$$

Burada (3.1) W_{sw} hidrojin şişme yüzdesini, W_s hidrojin son ağırlığını ve W_d hidrojin ilk ağırlığını temsil etmektedir (Kamoun vd., 2018).

Şişme oranları denklem (3.1) kullanılarak hesaplanmıştır. Yapılan hesaplamalar sonucunda grafikler çizilerek Şekil 3.4 ve Şekil 3.5 elde edilmiştir.



Şekil 3.4. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin distile su içerisindeki şişme grafiği.



Şekil 3.5. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin suni gözyaşı sıvısı içerisindeki şişme grafiği.

Buradaki Şekil 3.4 incelendiğinde hidrojel örneklerinin distile su içerisindeki şişme oranı görülmektedir. Bütün hidrojel örneklerinin distile su içerisindeki şişme oranının yüksek olduğu söylenebilir. Hidrojeller için şişme oranı önemli parametrelerden birisidir. Örnekler içerisinde şişme oranı en yüksek olan katkı maddesi içermeyen L1 örneğidir. L8 örneği ise örnekler içerisinde şişme oranı en az olan örnektir. Yaklaşık 24 saatin sonunda bütün hidrojel numunelerinin şişme açısından dengeye ulaştığı söylenebilir. Hidrojellere yapılan katkı maddelerinin şişmeyi azalttığı ancak oranları

çok fazla düşürmediğinden dolayı katkı maddelerinin şişmeyi olumsuz yönde etkilemediği söylenebilir.

Şekil 3.5 incelendiğinde hidrojel örneklerinin suni gözyaşı içerisindeki şişme oranı görülmektedir. Suni gözyaşı içerisinde hidrojel örneklerinin şişme oranının düşük olması tercih edilir. Kontakt lensler göze takıldığında suni gözyaşını emme özelliği göstermezse daha uzun süreli gözde rahatsızlık hissi oluşmadan kullanım sağlanabilir. Buradaki örnekler incelendiğinde şişme oranının en az olduğu örnek L4 örneğidir. Yaklaşık 5 saatlik bir süre sonunda şişmenin dengeye ulaşmaya başladığı ve 24 saatin sonunda bütün örneklerdeki şişmenin deneye ulaşmış olduğu söylenebilir.

3.3. Su Tutma Testi Sonuçları

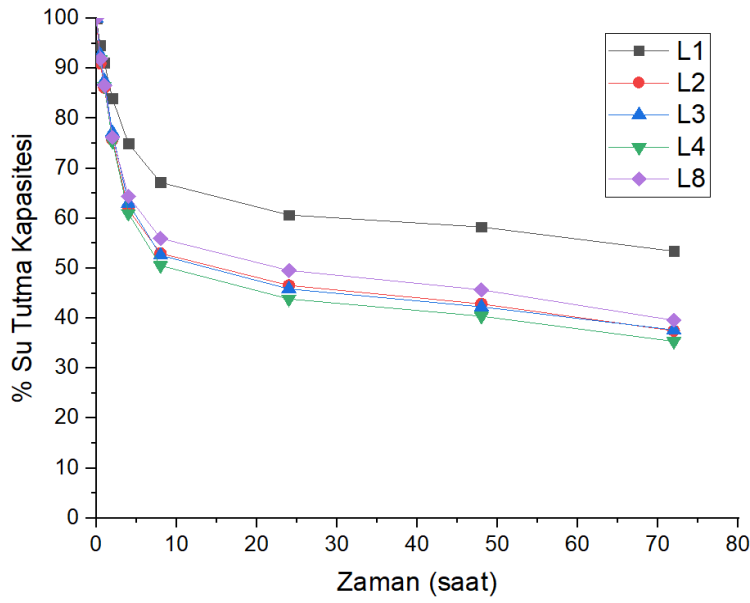
Su tutma testi yapmak üzere L1, L2, L3, L4, L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örneklerinden belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde örnekler kesilmiştir ve bu örnekler hassas terazi kullanılarak tartılmıştır. Daha sonra bu örnekler tartım kabı içerisinde oda sıcaklığında bekletilmiş ve yarım saat, 1 saat, 2 saat, 4 saat, 8 saat, 24 saat, 48 saat ve 72 saat sonra ağırlıkları ölçülmüştür. Daha sonra denklem (3.2) kullanılarak su tutma oranı hesaplanmıştır.

Hidrojellerin su tutma yüzdesi denklem (3.2) kullanılarak hesaplanabilir (Miao vd., 2023) .

$$W_r (\%) = \frac{W_t}{W_0} \times 100 \quad (3.2)$$

Burada (3.2) W_r hidrojin su tutma yüzdesi, W_t hidrojin son ölçülen ağırlığını ve W_0 hidrojin ilk ağırlığını ifade eder (Miao vd., 2023).

Denklem (3.2) kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda grafik çizilerek Şekil 3.6 elde edilmiştir.

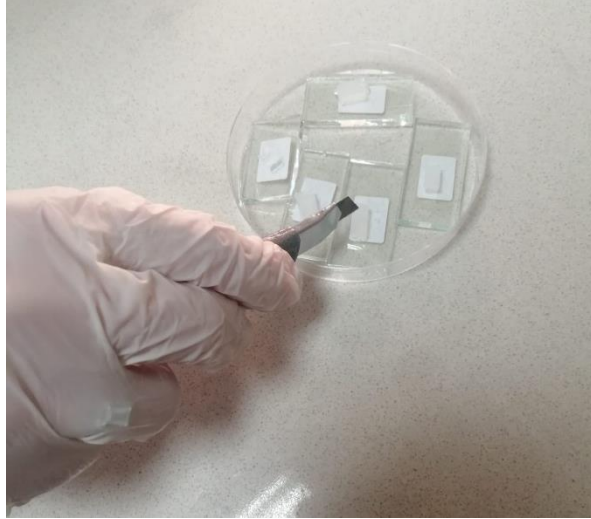


Şekil 3.6. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin su tutma kapasitesi.

Şekil 3.6 incelendiğinde bütün hidrojel örneklerinin nemli kalma süresinin yaklaşık 12 saate yakın olduğu 12 saat sonunda örneklerin neredeyse %50'ye yakın ağırlık kaybettiği ancak 72 saat sonunda hala tam kurumunun gerçekleşmediği söylenebilir. Hidrojel örneklerinin nemli kalması kontakt lensler açısından önemli bir özelliktir. Hidrojel örnekleri hazırlanırken eklenen katkı malzemelerinin su tutma kapasitesinde etkili olduğu ancak nemli kalma süresinde çok fazla olumsuz etkisi olmadığı gözlemlenmiştir. Örnekler incelendiğinde ilaçlı örneklerin su tutma kapasitesini çok az da olsa azalttığı gözlemlenmiştir.

3.4. Kendi Kendini İyileştirme Özelliği Sonuçları

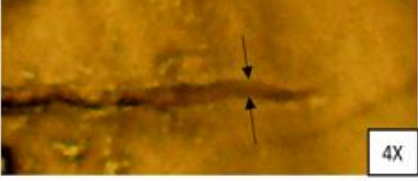
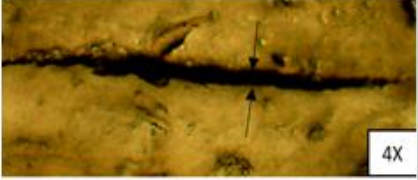
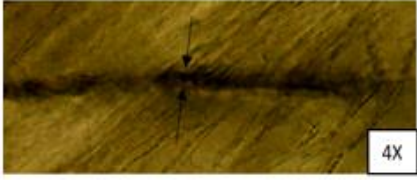
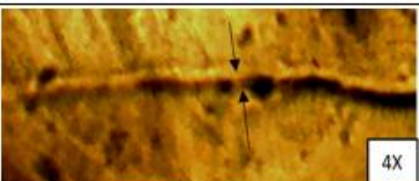
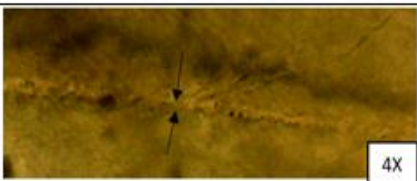
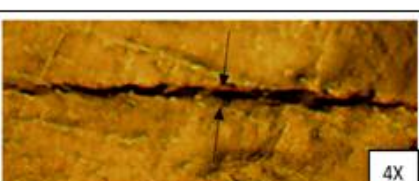
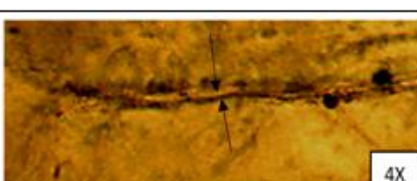
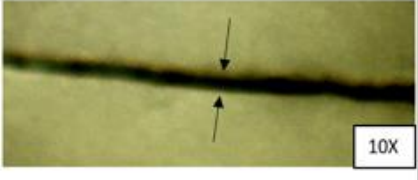
Kendi kendini iyileştirme özelliğini test etmek üzere L1, L2, L3, L4, L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örneklerinin kendi kendini iyileştirme özelliğini test etmek için çizik testi kullanılmıştır. Bu test için seçilen örneklerin her birinden 0,5x1 mm boyutlarda beşer adet olacak şekilde örnekler kesilmiştir. Daha sonra üzerlerine boydan boya olacak şekilde çizikler atılmıştır. Şekil 3.7'de hidrojellere kesik atma işlemi gösterilmektedir.



Şekil 3.7. Seçilen hidrojel örneklerine çiziklerin atılması.

Çizik atıldıktan sonra bütün örnekler oda sıcaklığında dinlenmeye alınmış ve yarım saat, 1 saat, 2 saat, 6 saat ve 12 saat sonunda örnekler dondurucuya kaldırılmıştır. Örnekler dondurucuda 1 hafta bekletilmiş ve 1 haftanın sonunda dondurucudan alınan örnekler çözündürülerek lamel üzerine yerleştirilmiştir. Daha sonra çiziklerin kapanma durumları optik mikroskop kullanılarak incelenmiştir.

İncelenen çiziklerin durumları Şekil 3.8’de gösterilmektedir. Çiziklerin önceki durumu yarım saat sonunda dondurucuya kaldırılan örnekleri ifade etmektedir. Çiziklerin sonraki durumunda ise çiziklerin kapanmaya başladığı halleri gösterilmektedir. Şekil 3.8’de sağ alt köşeye optik mikroskop görüntülenmesinde kullanılan büyütme oranı yazılmıştır. Şekil 3.8’de çizikler ok işareti ile gösterilmektedir.

	ÇİZİK ÖNCEKİ DURUMU	ÇİZİK SONRAKİ DURUMU
L1		
L2		
L3		
L4		
L8		

Şekil 3.8. Seçilen hidrojel örneklerindeki çizik testi sonucunda çiziklerin durumları.

Şekil 3.8 incelendiğinde bütün çiziklerin belirli saatlerden sonra biraz da olsa kapanmaya başladığı gözlemlenmiştir. İlaçlı örneklerdeki kendi kendini iyileştirme özelliğinin diğer örneklerle kıyasla daha fazla olduğu söylenebilir. İlaç ve borik asit birlikte kullanıldığında çiziklerdeki kapanmanın diğerlerine kıyasla çok daha fazla olduğu, katkı maddelerinin kendi kendini iyileştirme özelliği açısından olumlu sonuçlar verdiği gözlemlenmiştir.

3.5. Oksijen Geçirgenliği Testi Sonuçları

Oksijen geçirgenliğini test etmek üzere L1, L2, L3, L4, L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilmiş olan örneklerin oksijen geçirgenlikleri hesaplanırken şişme derecesi kullanılarak hesaplamalar yapılmıştır.

Her lens malzemesinin oksijen geçirgenliği (Dk) denklemden (3.3) hesaplanmıştır (Bruce, 2003).

$$Dk = 1,67e^{(0,0397) \times (W_{sw})} \quad (3.3)$$

Burada denklemden (3.2) verilen W_{sw} şişme yüzdesini ifade eder.

Denklem (3.3) kullanılarak yapılan hesaplamalar sonucunda Tablo 3.1 oluşturulmuştur.

Tablo 3.1. Seçilen hidrojel örneklerinin farklı zamanlara göre oksijen geçirgenlik değerleri.

Zaman	L1 (Dk/ t)	L2 (Dk/ t)	L3 (Dk/ t)	L4 (Dk/ t)	L8 (Dk/ t)
0,5 saat	6,0404	6,1408	4,7993	4,3659	4,3613
1 saat	7,9744	8,2775	6,5161	4,9521	5,2845
2 saat	8,8635	8,7139	7,4624	5,9072	6,9683
4 saat	13,7627	21,8439	13,0089	9,8835	10,3307
8 saat	21,6873	31,8142	15,4633	9,9550	16,0816
24 saat	23,9871	27,1758	24,8233	4,3659	9,8706

Tablo 3.1 incelendiğinde L2 örneğinin oksijen geçirgenliğinin 8. saat ve 24. saatte yüksek, L1 ve L3 örneklerinin oksijen geçirgenliğinin ise 4. saat, 8. saat ve 24. saatte normal olduğu söylenebilir. L4 ve L8 örneklerinin oksijen geçirgenliğinin düşük olduğu gözlemlenmiştir. Buna göre hidrojel örneklerine eklenen ilacın oksijen geçirgenliğini olumlu etkilediği, %3'lük borik asit eklemesinin ise oksijen geçirgenliğini olumsuz etkilediği söylenebilir. %1 borik asit katkısının ise ilaçsız örnekte oksijen geçirgenliğini düşürdüğü söylenebilir. Bu durumda hem %1'lik borik

asit hem de ilaç kullanıldığında oksijen geçirgenliği normal gözdekine benzer oksijen geçirgenliği göstermiştir.

3.6. İlaç Salım Testi Sonuçları

İlaç salımını test etmek üzere ilaçlı örneklerden L2, L3, L4 hidrojel örnekleri seçilmiştir. Seçilen örneklerden belirli oranlarda örnekler kesilmiş ve 2 mL'lik eppendorf tüplerine konulmuştur. İlaç salım testinin yapılması Şekil 3.9'da gösterilmektedir.



Şekil 3.9. İlaç salımı için eppendorf tüplerine PBS çözeltisinin eklenmesi.

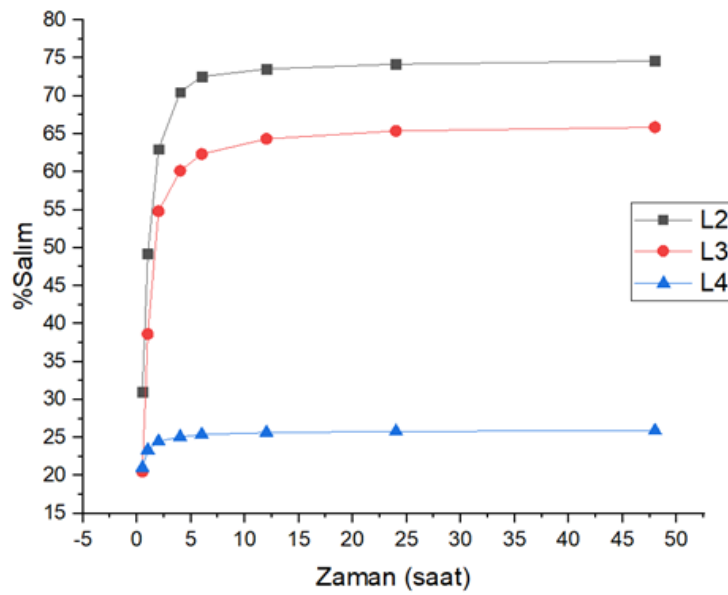
Eppendorf tüplerinin üzerine daha önce hazırlanmış olan PBS çözeltisinden mikropipet kullanılarak eklenmiş ve salım çalışmaları için yarım saat, 1 saat, 2 saat 4 saat, 6 saat, 12 saat, 24 saat ve 48 saat sonunda UV-Vis spektrofotometre yardımıyla ölçümler alınmıştır. Şekil 3.10'da UV-Vis spektrofotometre cihazı gösterilmektedir.



Şekil 3.10. UV-Vis spektrofotometre cihazı.

Ölçümler alınırken kalibrasyon eğrisinden faydalanılmış değerler kalibrasyon eğrisi dışında çıkarsa seyreltme işlemi yapılarak sonuçlar elde edilmiştir. Seyreltme işlemi esnasında da daha önce hazırlanmış olan PBS çözeltisinden faydalanılmıştır.

Bütün ölçümler alındıktan sonra kalibrasyon eğrisinden elde edilmiş olan doğru denklemleri kullanılarak ve seyreltme yapılan örneklerde seyreltme miktarı da göz önünde bulundurularak ilaç salım miktarları belirlenmiş ve ilaç salım yüzdeleri hesaplanarak grafikleri çizilmiştir. İlaçlı örneklerden seçilen L2, L3, ve L4 örneklerinin ilaç salım grafikleri Şekil 3.11 gösterilmektedir.



Şekil 3.11. L2, L3 ve L4 örneklerinin ilaç salım grafikleri.

Şekil 3.11 incelendiğinde L2 ve L3 örneklerinde salımın yaklaşık 12 saat boyunca arttığı daha sonra sabitlenmeye başladığı, L4 örneğinde ise salımın yaklaşık 3 saat boyunca arttığı daha sonra sabitlenmeye başladığı gözlemlenmiştir. 48 saatin sonunda numunelerin içerisinde bulunan tobramisin ilacının yaklaşık ilaç salım yüzde oranları şu şekilde olmuştur:

- L2 örneği: %75
- L3 örneği: %66
- L4 örneği: %26

Sonuç olarak %3'lük borik asit eklemesinin ilaç salımını olumsuz yönde etkilediği, %1'lik borik asit eklemesinin ise ilaç salımını yavaşlattığı söylenebilir. İlaç salımı L2 ve L3 örneklerinde 12 saatte düzgün bir artış göstermiştir ve ardından sabit bir profil göstermiştir. Bu durum ilacın vücut ortamına benzer bir ortamda PBS çözeltisi içerisinde in vitro salımının kontrollü gerçekleştiğini göstermektedir.

3.7. Temas Açısı Ve Islanabilirlik Testi Sonuçları

Temas açısı ve ıslanabilirlik özelliklerini test etmek üzere L1, L2, L3, L4, L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örnekleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir.

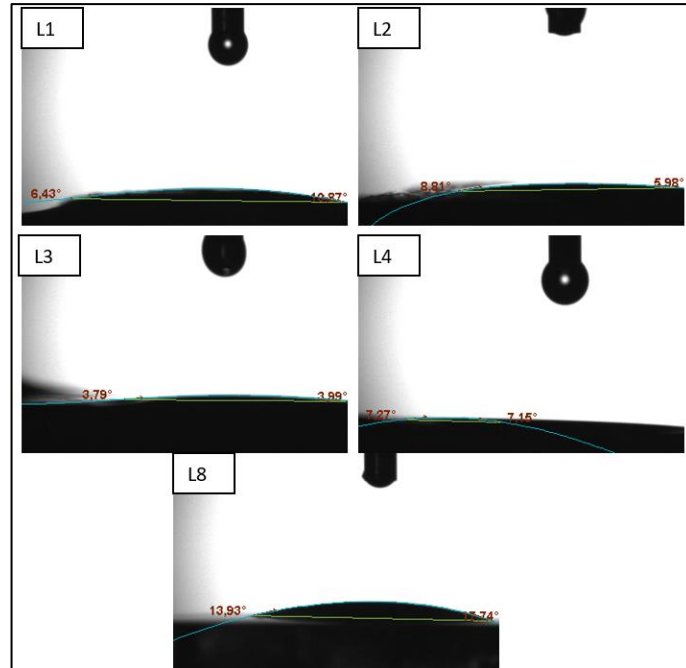
Temas açısı cihazının öncelikle kalibrasyonu yapılmıştır. Kalibrasyon yapılırken kalibrasyon topu ve Hamilton enjektör kullanılmıştır. Cihazın kalibrasyonu ve ayarlamaları yapıldıktan sonra seçilen örnekler cihaza yerleştirilmiş ve sessile drop seçeneği seçilerek Hamilton enjektöründen gelen sıvı miktarı 4 µL olarak ayarlanmıştır. Temas açısı ölçümleri distile su kullanılarak yapılmıştır. Şekil 3.12'de temas açısı ölçüm cihazı gösterilmektedir.



Şekil 3.12. Temas açısı ölçüm cihazı.

Her temas açısı ölçümü için 2., 4. ve 8. saniyedeki görüntüler kaydedilmiştir. Daha sonra bütün örneklerin temas açısı ölçümleri birbiriyle kıyaslanmış ve temas açısı bilgileri kullanılarak yüzey gerilimi ve ıslanabilirlik gibi parametreler de yorumlanmıştır.

Şekil 3.13'te temas açısı ölçümü sonucunda elde edilen sonuçlar verilmektedir.



Şekil 3.13. Temas açısı ölçüm sonuçları.

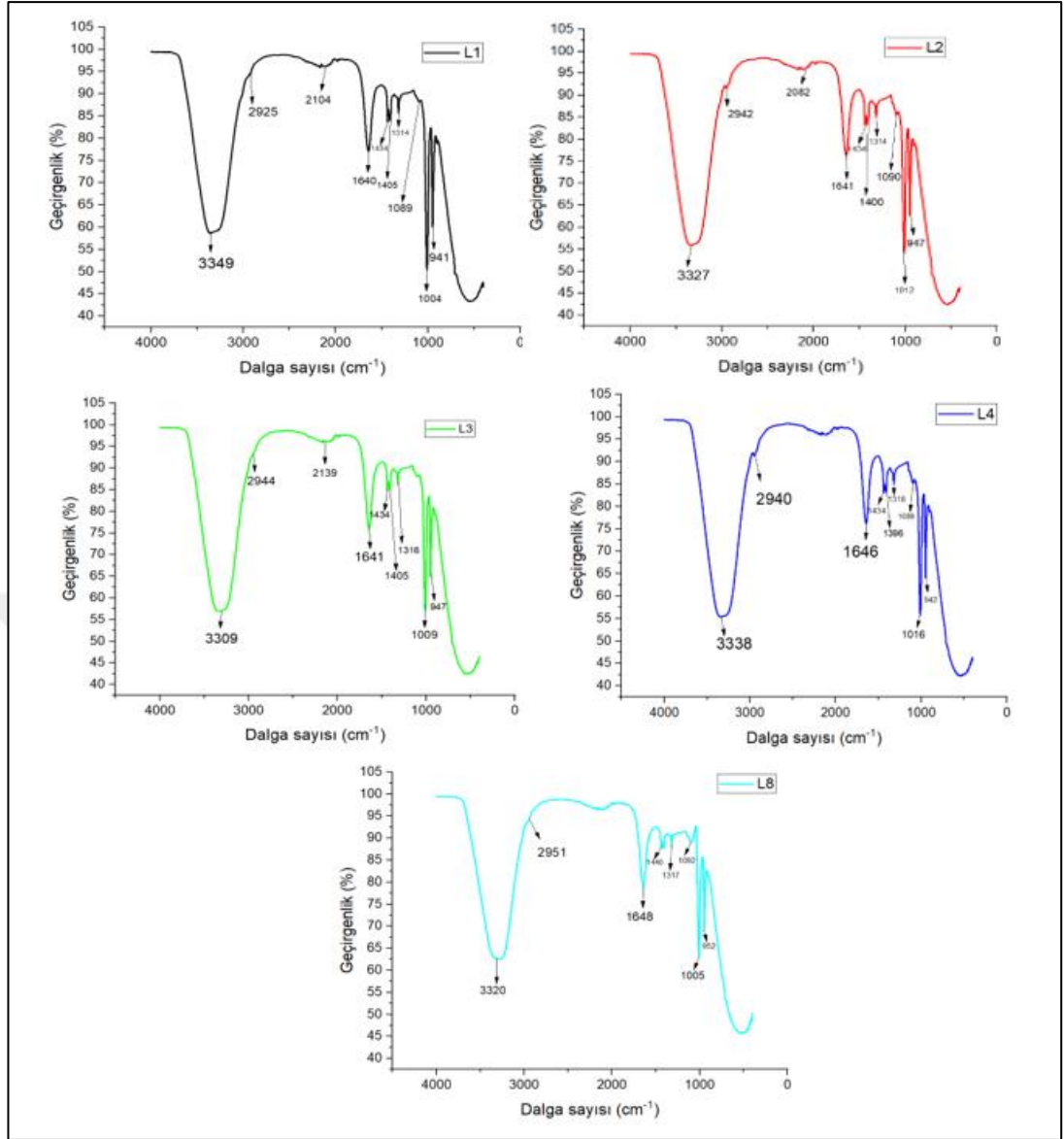
Şekil 3.13 incelendiğinde test edilen yüzey ile temas halindeki suyun temas açısı 90°'den daha küçük olduğundan dolayı test edilen yüzey hidrofilik olarak tanımlanabilir. Hidrojellerde temas açısının küçük olması ve yüzeylerin hidrofilik olması tercih edilir. Eklenen katkı malzemelerinin temas açısını bozmadığı ve üretilen hidrojel malzemenin istenen temas açısı özelliklerine sahip olduğu söylenebilir. Dolayısıyla üretilen hidrojel örneklerinin ıslanabilirliği de yüksektir denilebilir. Tablo 3.2'de hidrojel örneklerinin yüzey gerilim değerleri gösterilmektedir.

Tablo 3.2. Yüzey gerilim γ_{tot} ve γ_d değerleri.

Hidrojel Örnek Kodu	γ_{tot} [mN/m]	γ_d [mN/m]
L1	71,99	71,99
L2	72,20	72,20
L3	72,63	72,63
L4	72,23	72,23
L8	70,12	70,12

3.8. FTIR Analizi Sonuçları

FTIR analizi yapmak üzere L1, L2, L3, L4 ve L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örnekleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir. Daha sonra numuneler FTIR cihazına yerleştirilmiş ve FTIR grafikleri oluşturularak yorumlanmıştır. Şekil 3.14'te FTIR sonucunda elde edilen grafikler gösterilmektedir.



Şekil 3.14. FTIR sonuçları.

Doğal PVA ve çapraz bağlı olmayan PVA membranı için; 3250 cm^{-1} civarındaki bant -OH gerilme zirvesine işaret eder; 1420 cm^{-1} civarındaki pik ise -OH gruplarına ayrılmıştır. Ayrıca, 2925 cm^{-1} 'deki titreşim bandı, asimetrik CH₂ grubu gerilme zirvesi ile ilgilidir. $1630\text{--}1560\text{ cm}^{-1}$ civarındaki zirve, PVA'nın C=C gerilme titreşimine bağlanır. Bu arada, C – O gerilmesine karşılık gelen tepe noktaları 1080 cm^{-1} ve 840 cm^{-1} civarındaki bant PVA'nın C–C gerilme titreşimine bağlanır (Kenawy vd., 2023).

DMSO'nun monomer ve dimerlerinin iskelet C-S-C gerilme titreşimlerine karşılık gelen bantlar, 600 ve 800 cm^{-1} civarında gözlenir ve monomerler ve dimerlerdeki SO bağının asimetrik gerilmesine yönelik bantlar, $900\text{--}1100\text{ cm}^{-1}$ civarındaki metil gruplarının sallanma titreşimleri olarak gözlenir. Metil gruplarının deformasyon

titreşimlerine karşılık gelen bantlar 1250 ile 1500 cm^{-1} civarında metil gruplarının gerilme titreşimleri ise 2700 ile 3200 cm^{-1} civarında görülmektedir (B. Zhang vd., 2017).

Gliserolün IR spektrumu, C-O gerilme titreşimlerine karşılık gelen 1107–1028 cm^{-1} civarında ve bir bant ve C gerilmesine karşılık gelen 3000–2800 cm^{-1} civarında bantlar gösterir. H titreşimleri ve ayrıca 1300–1400 cm^{-1} ve 3650 cm^{-1} civarındaki tek bağ değerleri, sırasıyla C-H ve O-H titreşimleriyle bağlantılıdır (Gómez-Siurana vd., 2013).

Borik asit FTIR spektrumu, 1400 ve 1190 cm^{-1} civarında iki büyük tepe noktası gösterir (Roy vd., 2010).

FTIR spektrumları tobramisin standardı, 1660 cm^{-1} ve 1390 cm^{-1} civarında hidroksil gruplarına tahsis edilmiş iki pik gösterir. Ayrıca, COOH ve NH₂ gruplarının yaşadığı O–H ve N–H frekanslarını genişletmesine paralel olarak 3000 cm^{-1} 'in ötesinde bir geniş bant mevcuttur. Bu geniş bant, N-H ve O-H gerilme frekanslarını belirtir (Junejo vd., 2019).

3.9. SEM Analizi Sonuçları

SEM analizi yapmak üzere L1, L2, L3, L4 ve L8 örnekleri seçilmiştir. Seçilen hidrojel örnekleri belirli oranlarda hepsi aynı boyutlarda olacak şekilde kesilmiştir. Daha sonra örnekler liyofilizasyon işlemi yapılmıştır. Şekil 3.15'te liyofilizatör cihazı gösterilmektedir.



Şekil 3.15. Liyofilizatör cihazı.

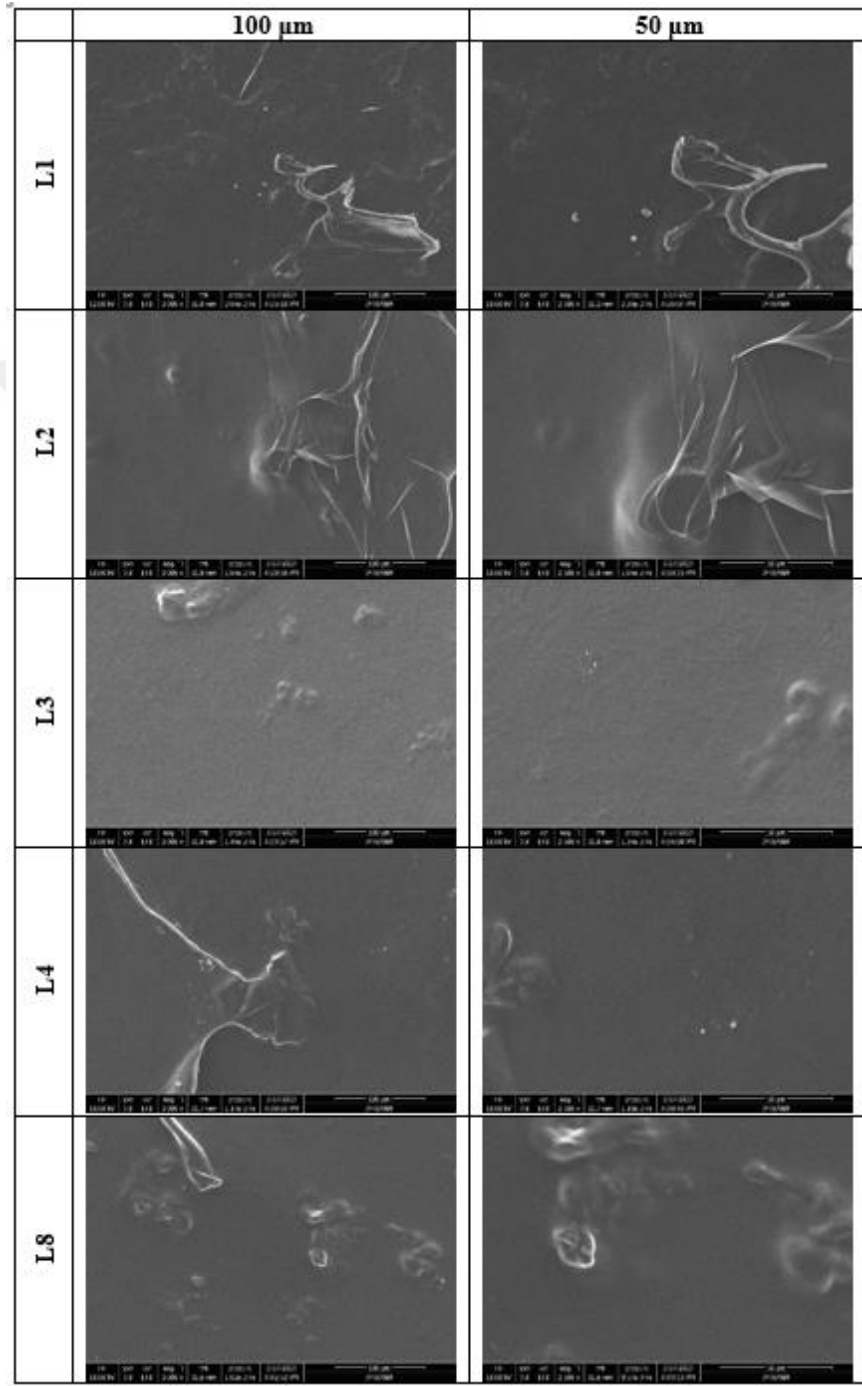
Şekil 3.16’da liyofilize olmuş hidrojel örnekleri gösterilmektedir.



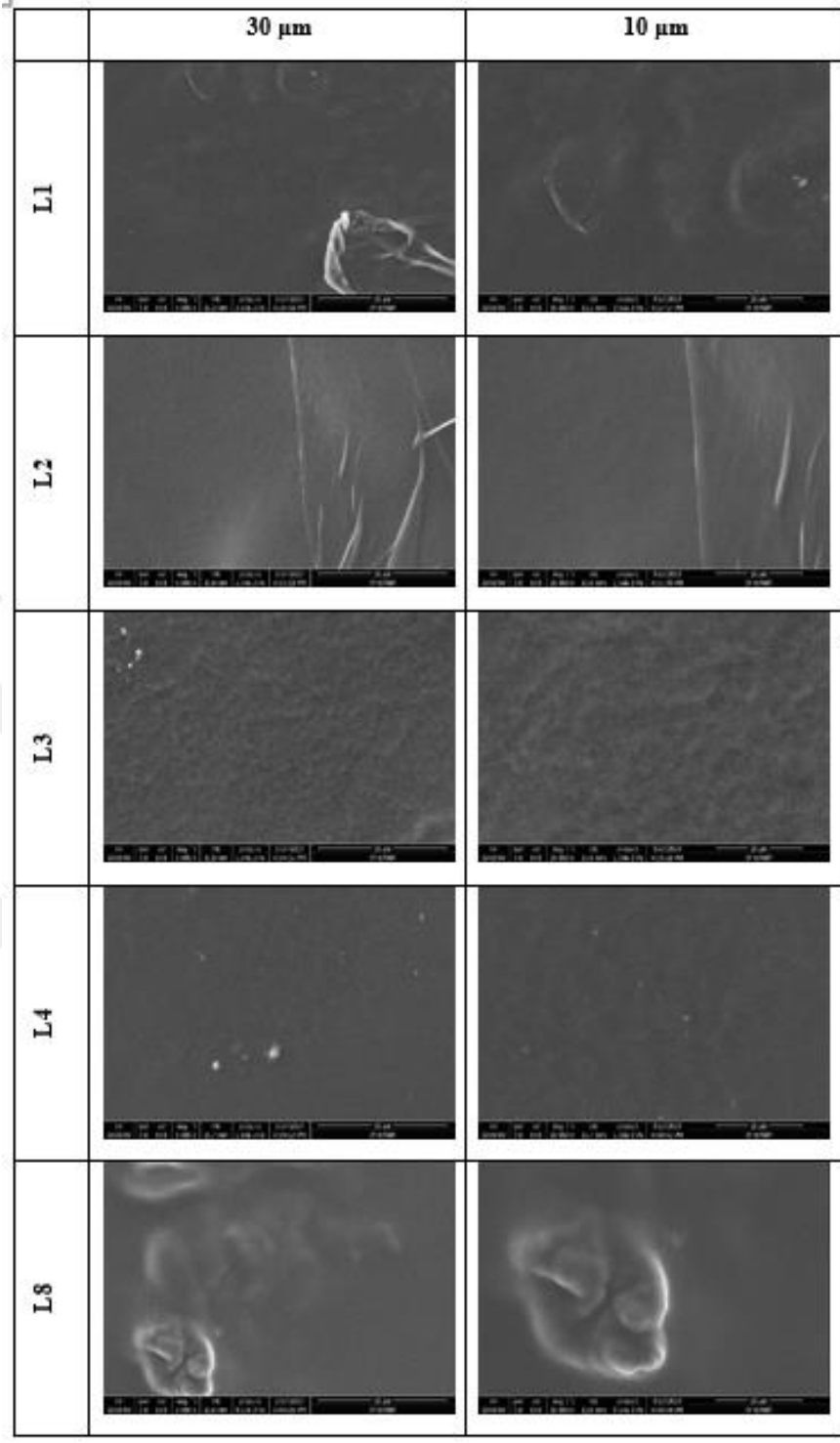
Şekil 3.16. Liyofilize edilmiş hidrojel örnekleri.

Liyofilize edilmiş hidrojel örnekleri belirli boyutlarda tekrar kesilmiştir. Hidrojel örneklerinin farklı büyütme oranları kullanılarak taramalı elektron mikroskopunda yüzey morfolojisi ve gözenekliliği görüntülenmiştir.

Şekiller 3.17’de ve Şekil 3.18’de SEM analizi sonuçları gösterilmektedir. SEM görüntüleri incelendiğinde L3 örneğinin diğer örneklerle kıyaslandığında yüzeyinin daha düzgün olduğu düşünülmektedir. Bu da ilaç salımının daha yavaş ve daha kontrollü olmasının sağlayacağını düşündürmektedir.



Şekil 3.17. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin 100 µm ve 50 µm SEM görüntüleri.



Şekil 3.18. L1, L2, L3, L4 ve L8 örneklerinin 30 μm ve 10 μm SEM görüntüleri.



4. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu tez çalışmasında farklı katkı malzemeleri kullanılarak 10 adet hidrojel kontakt lens malzemesi örneği geliştirilmiştir. Geliştirilen örneklerin bir kısmına ilaç eklemesi yapılmış bir kısmına ise borik asit veya triton X-100 eklenmiştir. Geliştirilmiş olan kontakt lens malzemesi örnekleri ilk olarak antibakteriyel aktivite açısından ve şeffaflık açısından değerlendirilmiş ve yapılacak olan diğer karakterisasyon testleri yapılırken buna göre örnekler azaltılmıştır. Seçilmiş olan beş farklı örneğe şişme testi, su tutma testi, oksijen geçirgenliği, temas açısı ölçümü, kendini iyileştirme özelliğini göstermek üzere çizik testi, FTIR ve SEM analizleri yapılmıştır. İlaçlı olarak seçilen üç farklı örneğe ise bu testler haricinde ilaç salım testi de yapılmıştır. Elde edilen kontakt lens malzemesi örnekleri ayrıca üç boyutlu yazıcı kullanılarak basılan lens kalıplarına da dökülmüş ve malzemenin kontakt lens haline getirildiğinde nasıl görüneceği de değerlendirilmiştir.

Bu tez çalışması sonucunda elde edilen sonuçların değerlendirilmesi ve öneriler şu şekilde özetlenebilir:

- Hidrojellere eklenen triton X-100 maddesinin eklenmesi malzemenin antibakteriyel özellik göstermesini sağlamış ancak şeffaf materyal elde edilememesine neden olmuştur. Bundan dolayı diğer testler triton X-100 ekli kontakt lens malzemelerine yapılmamıştır.
- Hidrojellere eklenen borik asit lens malzemelerinin antibakteriyel özelliğini arttırmıştır ancak borik asit yüzdesi %1 olan örneklerde şişme, su tutma, kendini iyileştirme, ilaç salımı gibi test sonuçlarının borik asit yüzdesi %3 olan örneklere göre daha iyi performans gösterdiği düşünülmektedir.
- İlaç salım çalışmaları açısından değerlendirildiğinde de %1 borik asit eklemesi yapılan hidrojel kontakt lens malzemesi örneğinin salım davranışının, katkı malzemesi eklenmiş olan malzeme ile kıyaslandığında iyi bir alternatif olabileceği düşünülmektedir.

- Üretilen bütün hidrojel kontakt lens malzemeleri bütün özellikler açısından incelendiğinde en ideal örneğin %1 borik asit içeren L3 örneği olduğu düşünülmektedir.
- Elde edilen verilen ışığında borik asit katkısının kontakt lenslerle yapılacak çalışmalarda ışık tutması öngörülmektedir. Daha düşük oranda borik asit eklenerek yapılacak testlerin antibakteriyel aktiviteyi değerlendirme açısından nasıl bir sonuç vereceği ya da bu çalışmaya in vivo hayvan deneyleri yapılarak kontakt lens malzemesinin kullanılabilirliği üzerinde çalışılmasının bundan sonraki çalışmalar için faydalı olacağı düşünülmektedir



KAYNAKLAR

- Açikel, S. M., & Aslan, A. (2016). Hydrogels and Their Application Areas. *Annals Of The University Of Oradea Fascicle Of Textiles, Leatherwork*, 143–148.
- Aguilar, M., Dominguez, H., & Pizio, O. (2022). Revisiting the composition dependence of the properties of water-dimethyl sulfoxide liquid mixtures. Molecular dynamics computer simulations. *Condensed Matter Physics*, 25(3), 1–19. <https://doi.org/10.5488/CMP.25.33202>
- Ahsan, A., Tian, W. X., Farooq, M. A., & Khan, D. H. (2021). An overview of hydrogels and their role in transdermal drug delivery. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 70(8), 574–584. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1740989>
- Ajrin, M., & Anjum, F. (2022). Proniosome: A Promising Approach for Vesicular Drug Delivery. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), 462–475. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.53533>
- Akbari, E., Imani, R., Shokrollahi, P., & Heidari keshel, S. (2021). Preparation of Nanoparticle-Containing Ring-Implanted Poly(Vinyl Alcohol) Contact Lens for Sustained Release of Hyaluronic Acid. *Macromolecular Bioscience*, 21(7), 1–13. <https://doi.org/10.1002/mabi.202100043>
- Akkaya, M., Menlik, T., Sözen, A., & Gürü, M. (2021). The Effects of Triton X-100 and Tween 80 Surfactants on the Thermal Performance of a Nano-Lubricant: An Experimental Study. *International Journal of Precision Engineering and Manufacturing - Green Technology*, 8(3), 955–967. <https://doi.org/10.1007/s40684-020-00280-w>
- Akturk, E., Bektas, O., Ozkanoglu, S., & Akin, E. (2019). Do Ozonated Water and Boric Acid Affect the Bond Strength to Dentin in Different Adhesive Systems. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 22, 1070–1077. <https://doi.org/10.4103/njcp.njcp>
- Ansari, M. J., Rajendran, R. R., Mohanto, S., Agarwal, U., Panda, K., Dhotre, K., Manne, R., Deepak, A., Zafar, A., Yasir, M., & Pramanik, S. (2022). Poly(N-isopropylacrylamide)-Based Hydrogels for Biomedical Applications: A Review of the State-of-the-Art. *Gels*, 8(7). <https://doi.org/10.3390/gels8070454>
- Azmi, S., Razak, S. I. A., Abdul Kadir, M. R., Iqbal, N., Hassan, R., Nayan, N. H. M., Abdul Wahab, A. H., & Shaharuddin, S. (2017). Reinforcement of poly(vinyl alcohol) hydrogel with halloysite nanotubes as potential biomedical materials. *Soft Materials*, 15(1), 45–54. <https://doi.org/10.1080/1539445X.2016.1242500>
- Bae, J. H., Choi, B., Kim, Y. J., Lee, H. M., Kim, K. H., & Han, Y. S. (2022). Preparation and Physical Properties of a Silicone Hydrogel Contact Lens Grafted with a Phosphorylcholine-Containing Hydrophilic Copolymer. *Macromolecular Research*, 30(7), 446–453. <https://doi.org/10.1007/s13233-022-0046-4>

- Balamurugan, S. D., Murali, M., Venkatesan, A., & Nagasamy Venkatesh, D. (2020). Hydrogel systems: Their classification, preparation and biomedical applications. *International Journal of Pharmaceutical Research*, 12(4), 180–187. <https://doi.org/10.31838/ijpr/2020.12.04.036>
- Banerjee, P., Chowdhury, M., Ray, S., Chatterjee, S., Basak, S., & Das, A. (2020). Comparison of Tobramycin and Moxifloxacin eye drops in acute bacterial conjunctivitis: An open label randomized controlled institutional study from Kolkata. *Journal of Medical and Allied Sciences*, 10(2), 110. <https://doi.org/10.5455/jmas.111700>
- Barišić Kutija, M., Kuzman, T., Kalauz, M., Jukić, T., Perić, S., Jandroković, S., Škegro, I., Masnec, S., Mrazovac Zimak, D., & Vukojević, N. (2022). Lens Care Compliance Rates and Perceptions Among Rigid Gas Permeable Contact Lens Wearers – a Pilot Study. *Acta Clinica Croatica*, 61(2), 198–205. <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.02.05>
- Bashir, S., Hina, M., Iqbal, J., Rajpar, A. H., Mujtaba, M. A., Alghamdi, N. A., Wageh, S., Ramesh, K., & Ramesh, S. (2020). Fundamental Concepts of Hydrogels : Synthesis ., *Polymers*, 12(2702), 1–60.
- Bhadani, R., & Mitra, U. K. (2016). Synthesis and Studies on Water Swelling Behaviour of Polyacrylamide Hydrogels. *Macromolecular Symposia*, 369(1), 30–34. <https://doi.org/10.1002/masy.201600051>
- Bialik-Was, K., Pluta, K., Malina, D., Barczewski, M., Malarz, K., & Mrozek-Wilczkiewicz, A. (2021). The effect of glycerin content in sodium alginate/poly(Vinyl alcohol)-based hydrogels for wound dressing application. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(21). <https://doi.org/10.3390/ijms222112022>
- Boran, F. (2021). The influence of freeze-thawing conditions on swelling and long-term stability properties of poly(vinyl alcohol) hydrogels for controlled drug release. *Polymer Bulletin*, 78(12), 7369–7387. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03902-8>
- Bruce, A. (2003). Local oxygen transmissibility of disposable contact lenses. *Contact Lens and Anterior Eye*, 26(4), 189–196. <https://doi.org/10.1016/j.clae.2003.09.001>
- Capaccio, A., Sasso, A., & Rusciano, G. (2019). Raman analysis of tear fluid alteration following contact lense use. *Sensors (Switzerland)*, 19(15), 1–11. <https://doi.org/10.3390/s19153392>
- Catoira, M. C., Fusaro, L., Di Francesco, D., Ramella, M., & Boccafroschi, F. (2019). Overview of natural hydrogels for regenerative medicine applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, 30(10). <https://doi.org/10.1007/s10856-019-6318-7>
- Demirci, S., Ari, B., Bütün Şengel, S., İnger, E., & Sahiner, N. (2021). Boric acid versus boron trioxide as catalysts for green energy source H₂ production from sodium borohydride methanolysis. *MANAS Journal of Engineering*, 9(2), 142–152. <https://doi.org/10.51354/mjen.980286>

- Driest, P. J., Allijn, I. E., Dijkstra, D. J., Stamatialis, D., & Grijpma, D. W. (2020). Poly(ethylene glycol)-based poly(urethane isocyanurate) hydrogels for contact lens applications. *Polymer International*, 69(2), 131–139. <https://doi.org/10.1002/pi.5938>
- Duceac, I. A., & Coseri, S. (2022). Chitosan Schiff-Base Hydrogels—A Critical Perspective Review. *Gels*, 8(12). <https://doi.org/10.3390/gels8120779>
- Eftimov, P., Yokoi, N., Peev, N., & Georgiev, G. A. (2019). Impact of air exposure time on the water contact angles of daily disposable silicone hydrogels. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(6). <https://doi.org/10.3390/ijms20061313>
- Elangwe, C. N., Morozkina, S. N., Olekhovich, R. O., Krasichkov, A., Polyakova, V. O., & Uspenskaya, M. V. (2022). A Review on Chitosan and Cellulose Hydrogels for Wound Dressings. *Polymers*, 14(23), 1–17. <https://doi.org/10.3390/polym14235163>
- Ensoylu, M., Deliormanlı, A. M., & Atmaca, H. (2022). Preparation, Characterization, and Drug Delivery of Hexagonal Boron Nitride-Borate Bioactive Glass Biomimetic Scaffolds for Bone Tissue Engineering. *Biomimetics*, 8(1), 10. <https://doi.org/10.3390/biomimetics8010010>
- García-Marqués, J. V., Macedo-De-Araújo, R. J., McAlinden, C., Faria-Ribeiro, M., Cerviño, A., & González-Méijome, J. M. (2022). Short-term tear film stability, optical quality and visual performance in two dual-focus contact lenses for myopia control with different optical designs. *Ophthalmic and Physiological Optics*, 42(5), 1062–1073. <https://doi.org/10.1111/opo.13024>
- Gómez-Siurana, A., Marcilla, A., Beltrán, M., Berenguer, D., Martínez-Castellanos, I., & Menargues, S. (2013). TGA/FTIR study of tobacco and glycerol-tobacco mixtures. *Thermochimica Acta*, 573, 146–157. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2013.09.007>
- Gustafson, B., Whaley, S., Giedd, B., Montaquila, S., Edwards, B., & Subbaraman, L. N. (2022). Short-Term Fit Assessment of a Novel Daily Disposable, Toric, Silicone Hydrogel Contact Lens. *Clinical Ophthalmology*, 16(October), 3721–3730. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S370151>
- Hansraj, R., Jhetam, S., Lahner, T., Lahner, T., Madlala, S., Nkabinde, S., Odayar, K., Randeree, M., & Chiliza, T. (2021). The influence of water content and ionicity on the efficacy of soft contact lens care regimens on *Pseudomonas aeruginosa*. *African Vision and Eye Health*, 80(1), 1–5. <https://doi.org/10.4102/AVEH.V80I1.606>
- Ho, T. C., Chang, C. C., Chan, H. P., Chung, T. W., Shu, C. W., Chuang, K. P., Duh, T. H., Yang, M. H., & Tyan, Y. C. (2022). Hydrogels: Properties and Applications in Biomedicine. *Molecules*, 27(9), 1–30. <https://doi.org/10.3390/molecules27092902>
- Hoang, C., Nguyen, A. K., Nguyen, T. Q., Fang, W., Han, B., Hoang, B. X., & Tran, H. D. (2021). Application of Dimethyl Sulfoxide as a Therapeutic Agent and Drug Vehicle for Eye Diseases. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*, 37(8), 441–451. <https://doi.org/10.1089/jop.2021.0043>

- Hu, X., Hao, L., Wang, H., Yang, X., Zhang, G., Wang, G., & Zhang, X. (2011). Hydrogel contact lens for extended delivery of ophthalmic drugs. *International Journal of Polymer Science*, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/814163>
- Juliana, F. R., Kesse, S., Boakye-Yiadom, K. O., Veroniaina, H., Wang, H., & Sun, M. (2019). Promising Approach in the Treatment of Glaucoma Using Nanotechnology and Nanomedicine-Based Systems. *Molecules*, 24(3805), 1–26.
- Junejo, Y., Safdar, M., Akhtar, M. A., Saravanan, M., Anwar, H., Babar, M., Bibi, R., Pervez, M. T., Hussain, T., & Babar, M. E. (2019). Synthesis of Tobramycin Stabilized Silver Nanoparticles and Its Catalytic and Antibacterial Activity Against Pathogenic Bacteria. *Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials*, 29(1), 111–120. <https://doi.org/10.1007/s10904-018-0971-z>
- Kaith, B. S., Singh, A., Sharma, A. K., & Sud, D. (2021). Hydrogels: Synthesis, Classification, Properties and Potential Applications—A Brief Review. *Journal of Polymers and the Environment*, 29(12), 3827–3841. <https://doi.org/10.1007/s10924-021-02184-5>
- Kal, A., Toker, M. I., & Kaya, S. (2017). The comparison of antimicrobial effectiveness of contact lens solutions. *International Ophthalmology*, 37(5), 1103–1114. <https://doi.org/10.1007/s10792-016-0375-4>
- Kamoun, E. A., Omer, A. M., Abu-Serie, M. M., Khattab, S. N., Ahmed, H. M., & Elbardan, A. A. (2018). Photopolymerized PVA-g-GMA Hydrogels for Biomedical Applications: Factors Affecting Hydrogel Formation and Bioevaluation Tests. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 43(7), 3565–3575. <https://doi.org/10.1007/s13369-017-3054-5>
- Kapanya, A., Rungrod, A., & Somsunan, R. (2022). Effect of Bacterial Cellulose on Silver-loaded Poly(sodium 2-acrylamido-2-methylpropane sulfonate) Hydrogel for Antibacterial Wound Dressing Application. *Fibers and Polymers*, 23(12), 3343–3357. <https://doi.org/10.1007/s12221-022-4584-3>
- Karim, M., Boikess, R. S., Schwartz, R. A., & Cohen, P. J. (2022). Dimethyl sulfoxide (DMSO): a solvent that may solve selected cutaneous clinical challenges. *Archives of Dermatological Research*, 3. <https://doi.org/10.1007/s00403-022-02494-1>
- Kasai, R. D., Radhika, D., Archana, S., Shanavaz, H., Koutavarapu, R., Lee, D. Y., & Shim, J. (2022). A review on hydrogels classification and recent developments in biomedical applications. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 0(0), 1–11. <https://doi.org/10.1080/00914037.2022.2075872>
- Kazemi Ashtiani, M., Zandi, M., Shokrollahi, P., Ehsani, M., & Baharvand, H. (2020). Chitosan surface modified hydrogel as a therapeutic contact lens. *Polymers for Advanced Technologies*, 31(4), 741–748. <https://doi.org/10.1002/pat.4810>
- Kenawy, E. R. S., Kamoun, E. A., Ghaly, Z. S., Shokr, A. baset M., El-Meligy, M. A., & Mahmoud, Y. A. G. (2023). Novel Physically Cross-Linked Curcumin-Loaded PVA/Aloe vera Hydrogel Membranes for Acceleration of Topical Wound Healing: In Vitro and In Vivo Experiments. *Arabian Journal for Science and Engineering*, 48(1), 497–514. <https://doi.org/10.1007/s13369-022-07283-6>

- Khan, S. A., Shah, L. A., Shah, M., & Jamil, I. (2022). Engineering of 3D polymer network hydrogels for biomedical applications: a review. *Polymer Bulletin*, 79(4), 2685–2705. <https://doi.org/10.1007/s00289-021-03638-5>
- Khan, W. S., Pyarasani, S., & Asmatulu, R. (2020). Reinforcing antibacterial hydrogels through electrospun nanofiber layers for soft tissue engineering. *Journal of Polymer Research*, 27(12). <https://doi.org/10.1007/s10965-020-02354-4>
- Khansari, M. M., Sorokina, L. V., Mukherjee, P., Mukhtar, F., Shirdar, M. R., Shahidi, M., & Shokuhfar, T. (2017). Classification of Hydrogels Based on Their Source: A Review and Application in Stem Cell Regulation. *Jom*, 69(8), 1340–1347. <https://doi.org/10.1007/s11837-017-2412-9>
- Khayati, G., Ramzani, F., Mousaviafr, S. E., & Shahrestani, S. R. (2023). Influence of Organic Salts on the Phase Equilibrium of Biphasic Systems Containing the Nonionic Surfactant (Triton X-100): Experiment and Correlation. *Journal of Solution Chemistry*, 52(2), 251–261. <https://doi.org/10.1007/s10953-022-01230-7>
- Kim, E., Saha, M., & Ehrmann, K. (2018). Mechanical Properties of Contact Lens Materials. *Eye & contact lens*, 44(November), S148–S156. <https://doi.org/10.1097/ICL.0000000000000442>
- Kim, G., Kim, H. J., & Noh, H. (2019). Influence of Solution pH on Drug Release from Ionic Hydrogel Lens. *Macromolecular Research*, 27(2), 191–197. <https://doi.org/10.1007/s13233-019-7050-3>
- Larrañeta, E., Domínguez-Robles, J., Coogan, M., Heaney, E., Stewart, S. A., Thakur, R. R. S., & Donnelly, R. F. (2019). Poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) Hydrogels Containing Cyclodextrins and Tween 85 for Potential Application as Hydrophobic Drug Delivery Systems. *Macromolecular Research*, 27(4), 396–403. <https://doi.org/10.1007/s13233-019-7074-8>
- Laurano, R., Boffito, M., Cassino, C., Liberti, F., Ciardelli, G., & Chiono, V. (2023). Design of Injectable Bioartificial Hydrogels by Green Chemistry for Mini-Invasive Applications in the Biomedical or Aesthetic Medicine Fields. *Gels*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/gels9010059>
- Lazar, A. M., & Baritz, M. I. (2020). Some Considerations on the Composite Structure of the Human Eye. *Macromolecular Symposia*, 389(1), 5–7. <https://doi.org/10.1002/masy.201900103>
- Li, Z., Cheng, H., Ke, L., Liu, M., Wang, C. G., Jun Loh, X., Li, Z., & Wu, Y. L. (2021). Recent Advances in New Copolymer Hydrogel-Formed Contact Lenses for Ophthalmic Drug Delivery. *ChemNanoMat*, 7(6), 564–579. <https://doi.org/10.1002/cnma.202100008>
- Liu, D., Cao, Y., Jiang, P., Wang, Y., Lu, Y., Ji, Z., Wang, X., & Liu, W. (2023). Tough, Transparent, and Slippery PVA Hydrogel Led by Syneresis. *Small*, 2206819, 2206819. <https://doi.org/10.1002/sml.202206819>
- Liu, L., Wu, Z., Qi, M., Li, Y., Zhang, M., Liao, D., & Gao, P. (2022). Application of Adaptive Optics in Ophthalmology. *Photonics*, 9(5), 1–22. <https://doi.org/10.3390/photonics9050288>

- Liu, M., Wang, L., Su, H., Cao, H., & Tan, T. (2013). PH-sensitive IPN hydrogel based on poly (aspartic acid) and poly (vinyl alcohol) for controlled release. *Polymer Bulletin*, 70(10), 2815–2827. <https://doi.org/10.1007/s00289-013-0990-4>
- Lu, H., Tong, Z., Peng, L., Wang, Z., Yin, S. F., Kambe, N., & Qiu, R. (2022). Recent Advances in the Use of Dimethyl Sulfoxide as a Synthon in Organic Chemistry. İçinde *Topics in Current Chemistry* (C. 380, Sayı 6). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/s41061-022-00411-8>
- Ma, C. L., Lin, Y. H., Su, F. C., Huang, K. C., & Tsai, H. Y. (2019). Evaluation of water content and water retention capacity of contact lens by optical reflective measurement. *I2MTC 2019 - 2019 IEEE International Instrumentation and Measurement Technology Conference, Proceedings*, 2019-May. <https://doi.org/10.1109/I2MTC.2019.8826997>
- Malik, U. S., Niazi, M. B. K., Jahan, Z., Zafar, M. I., Vo, D. V. N., & Sher, F. (2022). Nano-structured dynamic Schiff base cues as robust self-healing polymers for biomedical and tissue engineering applications: a review. *Environmental Chemistry Letters*, 20(1), 495–517. <https://doi.org/10.1007/s10311-021-01337-1>
- Megat Abd Mana, N. A., Chee Chin, L., Yazid, H., & Fook, C. Y. (2023). Evaluation of Contact Lens Data Acquisition Approaches using Enhancement Techniques. *2022 4th International Conference on Artificial Intelligence and Speech Technology*, 1–6. <https://doi.org/10.1109/aist55798.2022.10065211>
- Miao, C., Li, P., Yu, J., Xu, X., Zhang, F., & Tong, G. (2023). Dual Network Hydrogel with High Mechanical Properties, Electrical Conductivity, Water Retention and Frost Resistance, Suitable for Wearable Strain Sensors. *Gels*, 9(3), 224. <https://doi.org/10.3390/gels9030224>
- Miller, J., Giedd, B., & Subbaraman, L. N. (2021). Clinical comparison of a silicone hydrogel and a conventional hydrogel daily disposable contact lens. *Clinical Ophthalmology*, 15, 4339–4345. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S332651>
- Miyazawa, T., Itaya, M., Burdeos, G. C., Nakagawa, K., & Miyazawa, T. (2021). A critical review of the use of surfactant-coated nanoparticles in nanomedicine and food nanotechnology. *International Journal of Nanomedicine*, 16, 3937–3999. <https://doi.org/10.2147/IJN.S298606>
- Musgrave, C. S. A., & Fang, F. (2019). Contact lens materials: A materials science perspective. *Materials*, 12(2), 1–36. <https://doi.org/10.3390/ma12020261>
- Nandhini, J. U., Nandhini, N., Kumar, S. D., Kannan, P., Hrishikesan, E., & Siddharthan, A. (2021). Novel acrylate based polymer for contact lens application. *Trends in Biomaterials and Artificial Organs*, 35(2), 144–147.
- Nguyen, T. B., & Phan, C. M. (2019). Influence of Temperature on the Surface Tension of Triton Surfactant Solutions. *Journal of Surfactants and Detergents*, 22(2), 229–235. <https://doi.org/10.1002/jsde.12228>
- Nikolova, D., Tzachev, C., Christov, L., & Vassileva, E. (2023). Poly(Sulfobetaine Methacrylate-co-Vinyl Pyrrolidone) Hydrogels as Potential Contact Lenses Delivery Systems for Timolol Maleate. *Gels*, 9(2), 1–17. <https://doi.org/10.3390/gels9020114>

- Oustadi, F., Haghbin Nazarpak, M., Mansouri, M., & Ketabat, F. (2022). Preparation, characterization, and drug release study of ibuprofen-loaded poly (vinyl alcohol)/poly (vinyl pyrrolidone) bilayer antibacterial membrane. *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials*, 71(1), 14–23. <https://doi.org/10.1080/00914037.2020.1798437>
- Ozcan, S. C., & Ozcan, D. O. (2023). Effects of a new-generation hybrid contact lens on visual performance and vision-related quality of life in patients with keratoconus. *Arquivos Brasileiros de Oftalmologia*, 86(1), 7–12. <https://doi.org/10.5935/0004-2749.20230001>
- Pal, R. (2018). Boric acid in organic synthesis: Scope and recent developments. *Arkivoc*, 2018(1), 343–371. <https://doi.org/10.24820/ark.5550190.p010.462>
- Postic, I., & Sheardown, H. (2019). Altering the release of tobramycin by incorporating poly(ethylene glycol) into model silicone hydrogel contact lens materials. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition*, 30(13), 1115–1141. <https://doi.org/10.1080/09205063.2019.1580663>
- Rajaram, S., Dharmalingam, S. R., Natarajan, V., Ravi, K., & Shanmugam, N. (2022). An Extensive Review on Hydrogels in Pharmaceutical Drug Delivery Applications. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 12(2), 102–112. <https://doi.org/10.5530/ijpi.2022.2.20>
- Rehman, T. U., & Shah, L. A. (2022). Rheological investigation of polymer hydrogels for industrial application: a review. *International Journal of Polymer Analysis and Characterization*, 27(7), 430–445. <https://doi.org/10.1080/1023666X.2022.2105876>
- Rosalia, M., Chiesa, E., Tottoli, E. M., Dorati, R., Genta, I., Conti, B., & Pisani, S. (2022). Tobramycin Nanoantibiotics and Their Advantages: A Minireview. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ijms232214080>
- Roy, N., Saha, N., Kitano, T., & Saha, P. (2010). Development and characterization of novel medicated hydrogels for wound dressing. *Soft Materials*, 8(2), 130–148. <https://doi.org/10.1080/15394451003756282>
- Rumon, M. H., Akib, A. A., Sultana, F., Niloy, M. S., Shakil, S., & Roy, C. K. (2022). Self-Healing Hydrogels: Development, Biomedical Applications, and Challenges. *Polymers*, 14(4539), 1–23.
- Rykowska, I., Nowak, I., & Nowak, R. (2021). Soft contact lenses as drug delivery systems: A review. *Molecules*, 26(18), 1–31. <https://doi.org/10.3390/molecules26185577>
- Sadiq, T., Khalid, S. H., Khan Ullah, I., Mahmood, H., & Asghar, S. (2022). Designing Deferoxamine-Loaded Flaxseed Gum and Carrageenan-Based Controlled Release Biocomposite Hydrogel Films for Wound Healing Tayyaba. *Gels*, 8(652), 1–22.
- Saptaji, K., Iza, N. R., Widianingrum, S., Mulia, V. K., & Setiawan, I. (2021). Poly(2-hydroxyethyl methacrylate) hydrogels for contact lens applications—a review. *Makara Journal of Science*, 25(3), 145–154. <https://doi.org/10.7454/mss.v25i3.1237>

- Shafigh Kheljan, F., Sheikhzadeh Hesari, F., Aminifazl, M. S., Skurnik, M., Gholadze, S., & Zarrini, G. (2023). Design of Phage-Cocktail-Containing Hydrogel for the Treatment of *Pseudomonas aeruginosa*-Infected Wounds. *Viruses*, 15(3). <https://doi.org/10.3390/v15030803>
- Shi, M., Xu, Y., Li, S., Wang, L., Gu, J., & Zhang, Y.-X. (2023). The Development of a Polysaccharide-Based Hydrogel Encapsulating Tobramycin-Loaded Gelatine Microspheres as an Antibacterial System. *Gels*, 9(3), 219. <https://doi.org/10.3390/gels9030219>
- Singh, H., & Singh, J. (2012). Human Eye Tracking and Related Issues: A Review. *International Journal of Scientific and Research Publications*, 2(1), 2250–3153. www.ijsrp.org
- Sümer, F. (2022). Koroid Anatomisi , Histolojisi ve Fizyolojisi Choroidal Anatomy , Histology and Physiology. *Güncel Retina*, 6(3), 119–122.
- Tadesse, M. G., & Lübben, J. F. (2023). Recent Progress in Self-Healable Hydrogel-Based Electroluminescent Devices: A Comprehensive Review. *Gels*, 9(3). <https://doi.org/10.3390/gels9030250>
- Çalışkan, Ş. (2021). Advanced morphological analysis of siloxane-hydrogel contact lenses. *Microscopy Research and Technique*, 84(11), 2702–2715. <https://doi.org/10.1002/jemt.23833>
- Tan, H. W., Abdul Aziz, A. R., & Aroua, M. K. (2013). Glycerol production and its applications as a raw material: A review. *Renewable and Sustainable Energy Reviews*, 27, 118–127. <https://doi.org/10.1016/j.rser.2013.06.035>
- Ulu, A., Balcioglu, S., Birhanli, E., Sarimeseli, A., Keskin, R., Koytepe, S., & Ates, B. (2018). Poly(2-hydroxyethyl methacrylate)/boric acid composite hydrogel as soft contact lens material: Thermal, optical, rheological, and enhanced antibacterial properties. *Journal of Applied Polymer Science*, 135(35), 1–11. <https://doi.org/10.1002/app.46575>
- Varela-Fernández, R., Díaz-Tomé, V., Luaces-Rodríguez, A., Conde-Penedo, A., García-Otero, X., Luzardo-álvarez, A., Fernández-Ferreiro, A., & Otero-Espinar, F. J. (2020). Drug delivery to the posterior segment of the eye: Biopharmaceutic and pharmacokinetic considerations. *Pharmaceutics*, 12(3), 1–40. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12030269>
- Wang, B. X., Xu, W., Yang, Z., Wu, Y., & Pi, F. (2022). An Overview on Recent Progress of the Hydrogels: From Material Resources, Properties, to Functional Applications. *Macromolecular Rapid Communications*, 43(6), 1–22. <https://doi.org/10.1002/marc.202100785>
- Watson, A. L. T. D., Sutherland, V. L., Cunny, H., Miller-Pinsler, L., Furr, J., Hebert, C., Collins, B., Waidyanatha, S., Smith, L., Vinke, T., Aillon, K., Xie, G., Shockley, K. R., & McIntyre, B. S. (2020). Postnatal Effects of Gestational and Lactational Gavage Exposure to Boric Acid in the Developing Sprague Dawley Rat. *Toxicological Sciences*, 176(1), 65–73. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfaa061>

- Willoughby, C. E., Ponzin, D., Ferrari, S., Lobo, A., Landau, K., & Omid, Y. (2010). Anatomy and physiology of the human eye: Effects of mucopolysaccharidoses disease on structure and function - a review. *Clinical and Experimental Ophthalmology*, 38(SUPPL. 1), 2–11. <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02363.x>
- Wuchte, L., DiPasquale, S., Masterson, A., Vance, A., Goff, J., Arkles, B., Sulaiman, S., & Byrne, M. (2022). Characterization and analysis of extended-wear silicone hydrogel contact lenses utilizing novel silicone macromers. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A*, 110(8), 1512–1523. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.37389>
- Xiang, C., Zhang, X., Zhang, J., Chen, W., Li, X., Wei, X., & Li, P. (2022). A Porous Hydrogel with High Mechanical Strength and Biocompatibility for Bone Tissue Engineering. *Journal of Functional Biomaterials*, 13(3). <https://doi.org/10.3390/jfb13030140>
- Yang, M., Wang, Z., Li, M., Yin, Z., & Butt, H. A. (2022). The synthesis, mechanisms, and additives for bio-compatible polyvinyl alcohol hydrogels: A review on current advances, trends, and future outlook. *Journal of Vinyl and Additive Technology*, October, 1–21. <https://doi.org/10.1002/vnl.21962>
- Yu, J., Wei, H., & Dang, L. (2021). Physicochemical factors affecting the mechanical properties of surfactant–polyvinyl alcohol hydrogel. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 42(10), 1539–1549. <https://doi.org/10.1080/01932691.2020.1774385>
- Zer, Y., Karabacak, F. N., & Manay, A. B. (2022). Investigation of disinfectant effectiveness of boric acid. *Turk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi*, 79(1), 145–152. <https://doi.org/10.5505/TurkHijyen.2022.54521>
- Zhang, B., Li, Y., & Hou, B. (2017). FTIR spectroscopic study of Li⁺ solvation in the solutions of LiBF₄ in propylene carbonate, dimethyl sulfoxide, and their mixtures. *Russian Journal of Physical Chemistry A*, 91(7), 1292–1300. <https://doi.org/10.1134/S003602441707007X>
- Zhang, L., He, M., Chen, L., Xu, P., Bao, J., & Hu, X. (2021). An organic hydrogel with high-strength, high-water retention properties for pressure sore protection. *Journal of Materials Science*, 56(33), 18697–18709. <https://doi.org/10.1007/s10853-021-06571-0>
- Zhang, X., Jiang, Y., Han, L., & Lu, X. (2021). Biodegradable polymer hydrogel-based tissue adhesives: A review. *Biosurface and Biotribology*, 7(4), 163–179. <https://doi.org/10.1049/bsb2.12016>
- Zhang, X., Zhao, Y., Jing, Y., Wang, Z., Song, W., Liang, D., & Lin, Q. (2023). Modification of Silicone Hydrogel Contact Lenses with Vitamin e for the Delivery of Ofloxacin. *Journal of Nanomaterials*, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/1500048>
- Zhao, L., Qi, X., Cai, T., Fan, Z., Wang, H., & Du, X. (2021). Gelatin hydrogel/contact lens composites as rutin delivery systems for promoting corneal wound healing. *Drug Delivery*, 28(1), 1951–1961. <https://doi.org/10.1080/10717544.2021.1979126>

- Zhu, W., Zhang, J., Wei, Z., Zhang, B., & Weng, X. (2023). Advances and Progress in Self-Healing Hydrogel and Its Application in Regenerative Medicine. *Materials*, 16(3), 1–16. <https://doi.org/10.3390/ma16031215>
- Zou, P., Yao, J., Cui, Y. N., Zhao, T., Che, J., Yang, M., Li, Z., & Gao, C. (2022). Advances in Cellulose-Based Hydrogels for Biomedical Engineering: A Review Summary. *Gels*, 8(6). <https://doi.org/10.3390/gels8060364>



ÖZGEÇMİŞ

Ad-Soyad : Büşra KAŞAĞICI

ÖĞRENİM DURUMU:

- **Lisans** : 2016, Anadolu Üniversitesi, İşletme Fakültesi, İşletme Bölümü
- **Lisans** : 2017, Erciyes Üniversitesi, Mühendislik Fakültesi, Biyomedikal Mühendisliği Bölümü
- **Yüksek Lisans** : Devam Ediyor, Sakarya Üniversitesi, Fen Bilimleri Enstitüsü, Biyomedikal Mühendisliği Anabilim Dalı

MESLEKİ DENEYİM VE ÖDÜLLER:

- 2019 yılından beri Milli Eğitim Bakanlığı'nda öğretmen olarak çalışmaktadır.

TEZDEN TÜRETİLEN ESERLER:

- Kaşagıcı B., Kaşagıcı A., Türk S. ve Özacar M. (2023, 4-6, Şubat). Development Of Hydrogel Contact Lens With Self-Healable Feature. *VIII. International "Başkent" Congress On Physical, Engineering, And Applied Sciences Proceedings Book*, Ankara, Turkey